

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 9 月 9 日 (09.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/082887 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 401/12, A61K 31/496, 31/4985, 31/517, 31/519, 31/5395, 45/00, 45/06, A61P 1/00, 1/04, 3/04, 7/00, 9/10, 9/12, 11/00, 11/14, 13/00, 13/02, 13/08, 15/00, 17/02, 19/00, 19/02, 21/00, 25/00, 25/06, 25/14, 25/16, 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30, 25/32, 25/34, 27/02, 27/06, 29/00, 35/00, 37/02, 43/00, C07D 401/14, 413/14, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 491/147, 495/04, 495/14, 498/04, 498/14, 519/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/003691
- (22) 国際出願日: 2005 年 2 月 25 日 (25.02.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-52040 2004 年 2 月 26 日 (26.02.2004) JP
特願2004-322858 2004 年 11 月 5 日 (05.11.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝國臓器製薬株式会社 (TEIKOKU HORMONE MFG. CO., LTD.) [JP/JP]; 〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 通隆 (SATO, Michitaka) [JP/JP]; 〒213-0014 神奈川県川崎市高津区新作 4-10-11-205 Kanagawa (JP). 松井 照明 (MATSUI, Teruaki) [JP/JP]; 〒211-0041

神奈川県川崎市中原区下小田中 1-22-12-403 Kanagawa (JP). 朝鳥 章 (ASAGARASU, Akira) [JP/JP]; 〒194-0012 東京都町田市金森 1465-4 Tokyo (JP). 林 博之 (HAYASHI, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒211-0041 神奈川県川崎市中原区下小田中 1-22-12-201 Kanagawa (JP). 荒木 誠一 (ARAKI, Sei-ichi) [JP/JP]; 〒214-0008 神奈川県川崎市多摩区菅北浦 1-11-10 Kanagawa (JP). 玉置 賢 (TAMAOKI, Satoru) [JP/JP]; 〒248-0005 神奈川県鎌倉市雪ノ下 2-7-11 Kanagawa (JP). 高橋 伸行 (TAKAHASHI, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒475-0886 愛知県半田市新川町 54-1-402 Aichi (JP). 山内 志真 (YAMAUCHI, Yukinao) [JP/JP]; 〒214-0006 神奈川県川崎市多摩区菅仙石 1-3-4-201 Kanagawa (JP). 山本 淑子 (YAMAMOTO, Yoshiko) [JP/JP]; 〒215-0001 神奈川県川崎市麻生区細山 8-15-19 Kanagawa (JP). 山本 則夫 (YAMAMOTO, Norio) [JP/JP]; 〒214-0012 神奈川県川崎市多摩区中野島 4-15-20 Kanagawa (JP). 小川 ちさと (OGAWA, Chisato) [JP/JP]; 〒214-0033 神奈川県川崎市多摩区東三田 2-14-26-1105 Kanagawa (JP).

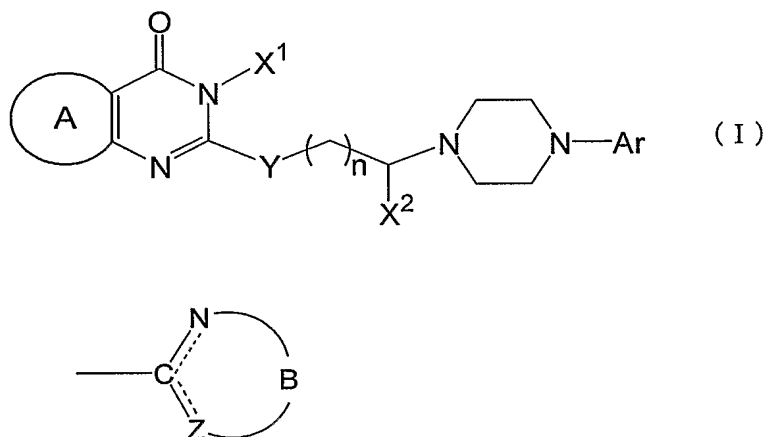
(74) 代理人: 小田島 平吉, 外 (ODAJIMA, Heikichi et al.); 〒107-0052 東京都港区赤坂 1 丁目 9 番 15 号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,

[続葉有]

(54) Title: PYRIMIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ピリミジン誘導体



(57) Abstract: A pyrimidine derivative simultaneously having 5-HT_{1A} agonistic activity and 5-HT₃ antagonistic activity and being useful for therapy, treatment, etc. for IBS and other diseases, represented by the formula: (I) wherein, the ring A is a carbocyclic group or heterocyclic group, X¹ is a hydrogen atom, lower alkyl, amino, etc., X² is a hydrogen atom or lower alkyl, Y is a direct bond, or sulfur atom or nitrogen atom, n is an integer of 0 to 4, and Ar is a group of the formula: or a salt of the pyrimidine derivative. Further,

there is provided a method of treating IBS characterized in that 5-HT_{1A} agonistic activity and 5-HT₃ antagonistic activity are simultaneously exerted cooperatively in vivo by administering a 5-HT₃ antagonist exhibiting an agonistic activity to 5-HT_{1A} or by administering simultaneously, or in sequence, or at an interval a 5-HT_{1A} agonist and a 5-HT₃ antagonist.

[続葉有]



BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

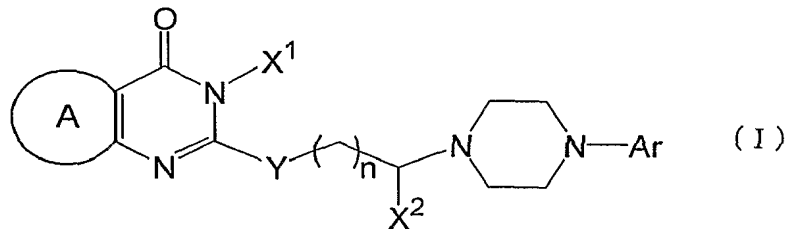
添付公開書類:
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、式



式中、

A環は炭素環式基又は複素環式基を表し、

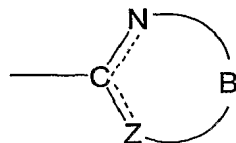
X¹は水素原子、低級アルキル基、アミノ基等を表し、

X²は水素原子又は低級アルキル基を表し、

Yは直接結合又はイオウ原子もしくは窒素原子を表し、

nは0～4の整数を表し、

Arは下記式



の基を表す、

で示される、5-HT_{1A}作動作用及び5-HT₃拮抗作用の両作用を併有し、IBS等の疾病の治療、処置等において有用なピリミジン誘導体又はその塩を提供するものである。

さらに本発明は、5-HT_{1A}に対する作動作用を有する5-HT₃拮抗剤を投与するか、又は5-HT_{1A}作動剤及び5-HT₃拮抗剤を同時に、順次にもしくは間隔をおいて投与することからなる、生体内で5-HT_{1A}作動作用及び5-HT₃拮抗作用を同時に協働させることを特徴とするIBSの治療方法を提供するものである。

明細書

ピリミジン誘導体

5 技術分野

本発明は、セロトニン受容体サブタイプ1A（以下、「5-HT_{1A}」という）作動作用及びセロトニン受容体サブタイプ3（以下、「5-HT₃」という）拮抗作用の両作用を併有しており、過敏性腸症候群（IBS: Irritable Bowel Syndrome; 以下、「IBS」）等の処置剤として有用なピリミジン誘導体又はその塩に関する。

また、本発明は、生体内で5-HT_{1A}作動作用及び5-HT₃拮抗作用を同時に協働させることを特徴とするIBS等の治療方法に関する。

背景技術

IBSは、下痢や便秘等の便通異常や腹痛を主症状とする機能的疾患であり、腸管の器質的病変は認められない。この疾患は、腸管運動異常、内臓知覚過敏及び心理・社会的因子が相互に関連し合って成立している。

腸管における5-HT₃が腸管収縮、腸液分泌、蠕動運動、内容物輸送等に関与していることから、IBSにおける下痢症状は5-HT₃拮抗薬の投与により改善される。米国では、5-HT₃拮抗薬であるアロセトロン（aloseptron）がIBS治療薬として承認されている。また、その他の5-HT₃拮抗薬、例えば、オンダンセトロン（ondansetron）、アロセトロン（aloseptron）、トロピセトロン（tropisetron）、グラニセトロン（granisetron）などがWO99/17755パンフレット及び米国特許第6,284,770号明細書に開示されており、これらの文献には、5-HT₃拮抗薬がIBS治療剤として有用であることが記載されている。

一方、IBSの成因の一つに心理的・社会的因子が挙げられることから、IBS治療においてベンゾジアゼピン系の抗不安薬の投与が試みられている。最近になって、新規なセロトニン作動性の抗不安薬、例えば、より副作用の少ない非ベンゾジアゼピン系化合物などが開発されてきており、それらの化合物のIBS治療への応用が期待されている。

J. Med. Chem., 40, 574-585 (1997) 及び Eur. J. Med. Chem., 35, 677-689 (2000) には、5-HT_{1A} に対して選択的に親和性を有するピリミジノン誘導体が開示されている。これらの文献においては、 α_1 受容体に対する 5-HT_{1A} への選択性が検討されている。また、ヨーロッパ特許第 343, 050 号明細書、WO 01/32659 パンフレット、JP 2001-97978A 及び J. Med. Chem., 32, 1147-1156 (1989) には、5-HT_{1A} 等に対し親和性を有するピペラジニルイソキノリン誘導体、ピペラジニルチエノピリジン誘導体及びピペラジニルフロピリジン誘導体が開示されている。これらの文献には、5-HT_{1A} 作動作用に基づく精神的作用が記載されているが、5-HT₃ に関する記載はなく、両受容体への作用に基づく IBS 等への適用については何ら記載も示唆もされていない。

J. Med. Chem., 42, 4362-4379 (1999) には、5-HT₃ に対して選択的に親和性を有するピペラジニルピラジン誘導体に記載されているが、その作用は作動的である。

日本国において、5-HT_{1A} 作動薬であるタンドスピロン(tandospirone) がストレス性消化性潰瘍等を適応症として上市されている。この適応症は、タンドスピロンの抗不安作用によるストレス解消に由来するものであって、IBS は適応症とされていない。

上記のように、現在、多数の 5-HT₃ 拮抗薬及び 5-HT_{1A} 作動薬が開発又は上市されている。しかし、5-HT₃ 拮抗薬及び 5-HT_{1A} 作動薬はいずれも作用が一方向性であり、一方、IBS は複数の成因を有するため、これらの化合物の IBS に対する治療効果は十分ではない。

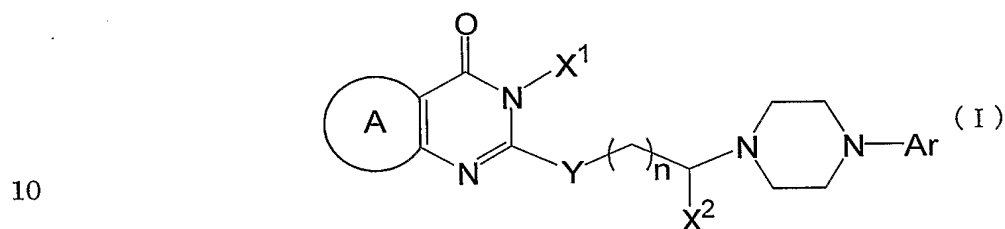
最近になって、Bioorg. Med. Chem. Lett., 13, 3177-3180 (2003) において、5-HT₃ 及び 5-HT_{1A} の両受容体に対して親和性を有する化合物が開示された。しかしながら、この化合物はベンズイミダゾールアシルピペラジン誘導体であり、また、この文献には、上記化合物の神経系に対する作用が記載されているのみで、IBS に対する 5-HT₃ 拮抗作用及び 5-HT_{1A} 作動作用の組合せ及びその効果については何ら記載も示唆もされていない。

本発明者らは、鋭意研究の結果、5-HT₃ の過活動もしくは発現増強及び 5-HT_{1A} の活動低下の両者が関連する疾患の処置、殊に IBS の処置のために、5-HT₃ 拮抗作

用及び 5-HT_{1A} 作動作用を生体内で同時に発現させることが極めて有効であることを見出した。

発明の開示

- 5 かくして、本発明は、5-HT_{1A} 作動作用及び 5-HT₃ 拮抗作用の両作用を併有する下記式 (I)



式中、

A 環は炭化水素環式基又は複素環式基を表し、

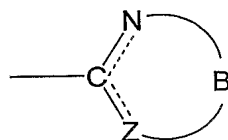
- 15 X¹ は水素原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキリデンアミノ基、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換もしくは未置換のフェニル基を表し、

X² は水素原子又は低級アルキル基を表し、

Y は直接結合又はイオウ原子もしくは窒素原子を表し、

n は 0 又は 1～4 の整数を表し、

- 20 Ar は未置換であるか又はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基及びフェニル基から選ばれる置換基で置換された下記式



- 25 の基を表し、

ここで、Z は炭素原子、酸素原子又はイオウ原子を表し、B は上記式の基の残りの部分と一緒に縮合環を形成していてもよい単環式又は多環式の含窒素複素環式基を完成するのに必要な残員を表し、点線はそこに結合が存在していてもよいことを表す、

で示される新規なピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩を提供するものである。

また、本発明は、IBSを治療する必要性を有するヒト又はその他の哺乳類に対して、5-HT_{1A}に対する作動作用を併有する5-HT₃拮抗剤を投与するか、又は5-HT_{1A}作動剤及び5-HT₃拮抗剤を同時に、順次もしくは間隔をおいて投与することからなる、生体内で5-HT_{1A}作動作用及び5-HT₃拮抗作用を同時に協働させることを特徴とするIBSの治療方法を提供するものである。

以下、本発明についてさらに詳細に説明する。

10 本明細書において、「低級」なる語は、この語が付された基の炭素原子数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

しかして、「低級アルキル基」は直鎖状もしくは分岐鎖状であり、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル基等を挙げることができ、中でも、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル及び*n*-ブチル基等のC₁-C₄アルキル基が好ましい。
15 また、「低級アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブチルオキシ、*sec*-ブチルオキシ、*n*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ基等を挙げることができ、中でも、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ及び*n*-ブトキシ基等のC₁-C₄アルコキシ基が好ましい。

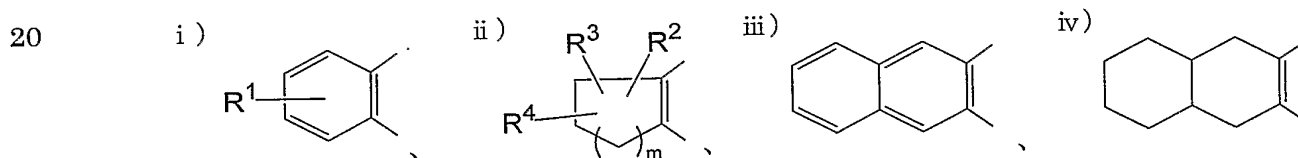
20 X¹の定義における「フェニル低級アルキル基」は、フェニル基で置換された前記のような低級アルキル基を意味し、例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル基等を挙げることができる。その中でも特に、ベンジル基が好適である。
また、X¹の定義における「置換もしくは未置換のフェニル基」のフェニル基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基等を挙げることが
25 でき、この中でも、低級アルコキシ基が好適である。

X¹の定義における「低級アルキルアミノ基」は、上記した如き低級アルキル基でモノ置換されたアミノ基を意味し、具体的には、*N*-メチルアミノ、*N*-エチルアミノ、*N*-*n*-プロピルアミノ、*N*-イソプロピルアミノ、*N*-*n*-ブチルアミノ、*N*-イソブチルアミノ、*N*-*sec*-ブチルアミノ、*N*-*tert*-ブチルアミノ、*N*-*n*-ペンチル

- アミノ、N-n-ヘキシルアミノ基等を挙げることができる。中でも特に、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-n-プロピルアミノ、N-イソプロピルアミノ及びN-n-ブチルアミノ基等のC₁-C₄アルキルアミノ基が好適である。また、X¹の定義における「ジ低級アルキルアミノ基」は、同一のもしくは異なった上記した如き低級アルキル基でジ置換されたアミノ基を意味し、具体的には、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N, N-ジ-n-プロピルアミノ、N, N-ジイソプロピルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-メチル-N-n-プロピルアミノ、N-エチル-N-イソプロピルアミノ、N-メチル-N-n-ブチルアミノ、N-エチル-N-イソブチルアミノ、N-イソプロピル-N-sec-ブチルアミノ、N-n-プロピル-N-n-ペンチルアミノ、N-メチル-N-n-ヘキシルアミノ基等を挙げることができる。その中でも特に、N, N-ジメチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-エチル-N-イソプロピルアミノ及びN-メチル-N-n-ブチルアミノ基等のジC₁-C₄アルキルアミノ基が好適である。さらに、X¹の定義における「低級アルキリデンアミノ基」は、低級アルキリデン基で置換されたアミノ基を意味し、具体的には、N-イソプロピリデンアミノ基等を挙げることができる。

また、「ハロゲン原子」にはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子が包含され、中でもフッ素、塩素及び臭素原子が好ましい。

前記式(I)において、A環が炭素環式基を表す場合、該炭素環式基として好適なものとしては、例えば、下記式i)~iv)



式中、

- R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル基、アミノ基、ヒドラジノ基又はニトロ基を表し、

R²、R³及びR⁴はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基又はヒドロキシル基を表すか、或いはR²、R³及びR⁴のうちの2つは一緒になってオキソ基又は低級アルキレンジオキシ基を表

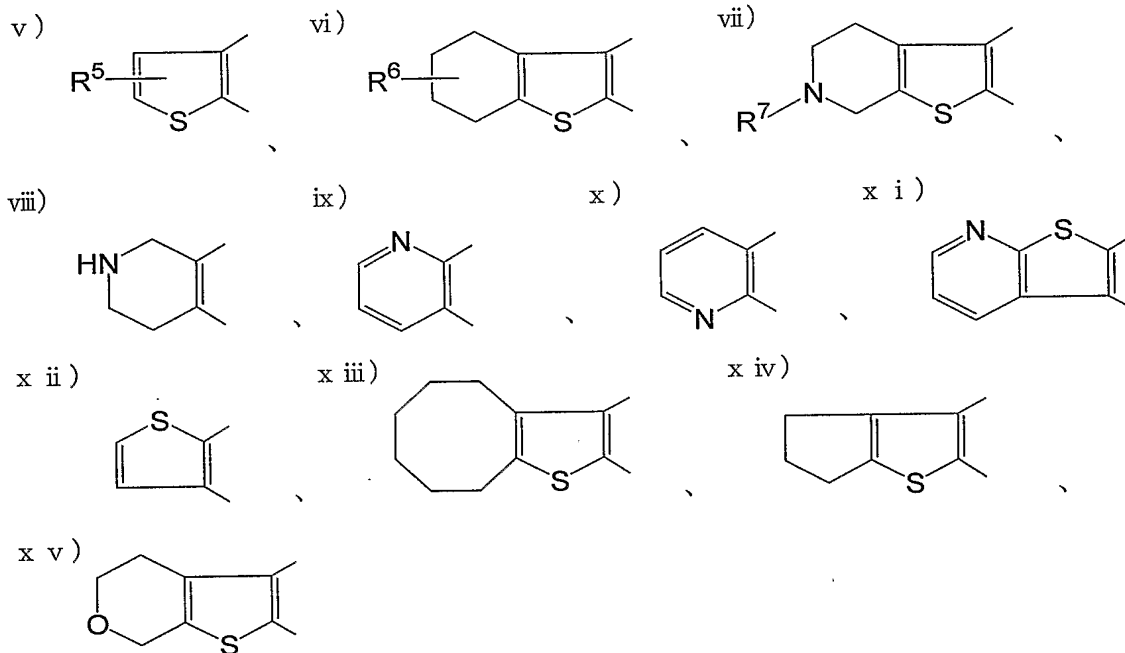
し、

mは1～3の整数を表す、

などの基を挙げることができる。

また、前記式 (I) において、A環が複素環式基を表す場合、該複素環式基は単環でも

よく又は他の環と縮合して縮合環を形成していてもよく、その好適なものとしては、例えば、下記式 v) ～ x v)



式中、

R⁵は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基を表し、

R⁶は水素原子又は低級アルキル基を表し、

R⁷は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基又はフェニル低級アルコキシカルボニル基を表す、

などの基を挙げることができる。

A環としては、中でも、式 i) 又は ii) の基が好ましく、式 ii) の基が特に好適である。

前記のA環の定義において、「ハロゲン化低級アルキル基」は、低級アルキル基の水素原子の少なくとも1個がハロゲン原子で置換された基を意味し、例えば、クロロメチル、2-ブロモエチル、3-フルオロプロピル、4-ヨードイソペンチル、ジクロロメチル、

1, 2-ジブロモエチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル基等を挙げることができる。その中でも特に、クロロメチル及びトリフルオロメチル基が好適である。

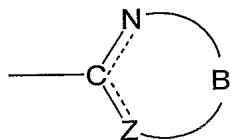
5 A環の定義における「低級アルコキシカルボニル基」は、低級アルコキシ-CO-基であり、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル基等を挙げることができ、中でも特に、メトキシカルボニル及びエトキシカルボニル基が好適である。

10 A環の定義における「低級アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ基等を挙げることができ、特に、エチレンジオキシ基が好ましい。

A環の定義における「低級アルカノイル基」は、低級アルキル-CO-基であり、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル基等を挙げることができ、中でも、アセチル及びプロピオニル基が好ましい。

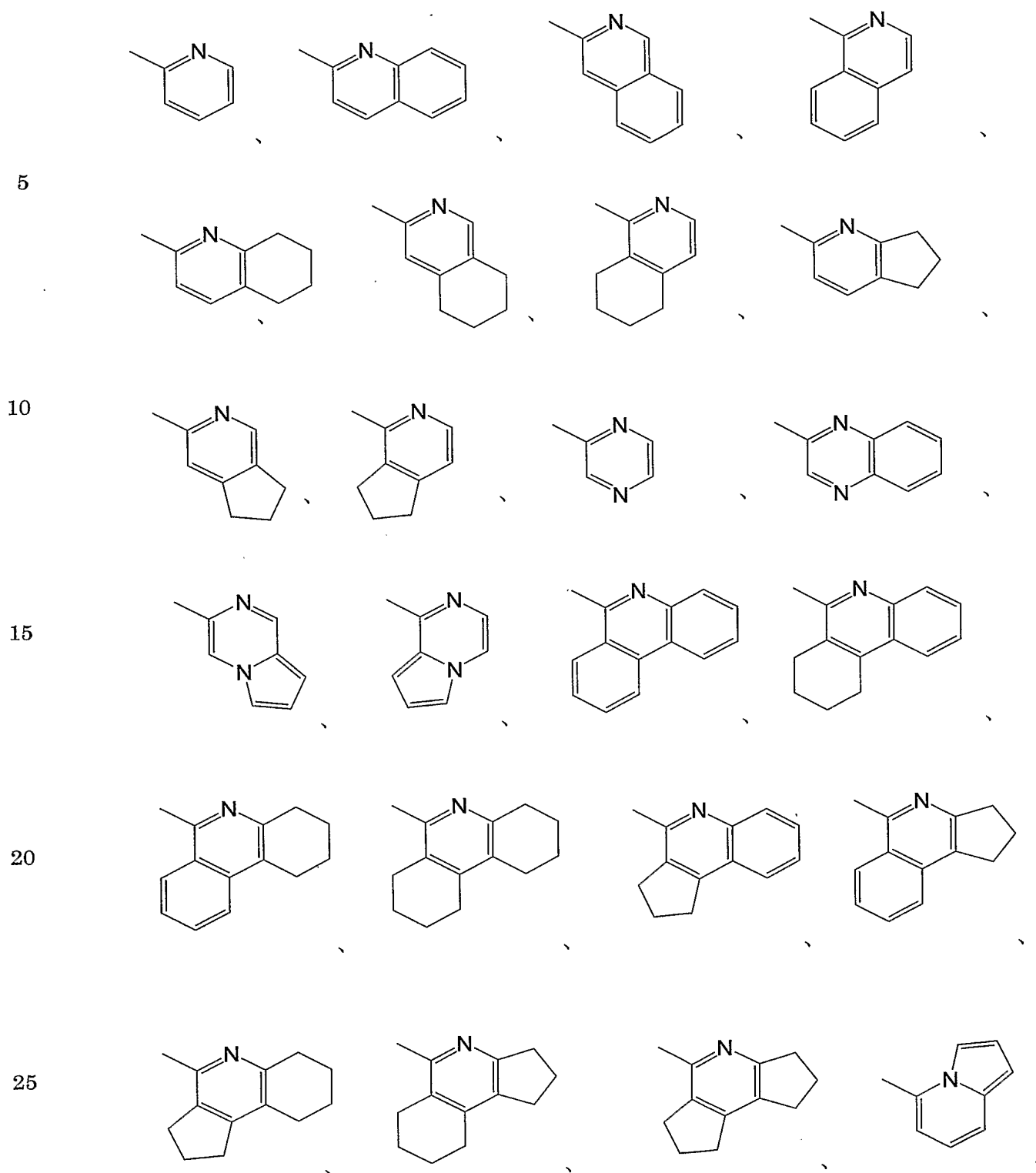
15 A環の定義における「フェニル低級アルコキシカルボニル基」は、フェニル基で置換された上記のような低級アルコキシカルボニル基であり、例えば、ベンジルオキシカルボニル、1-フェニルエトキシカルボニル、2-フェニルエトキシカルボニル、3-フェニルプロポキシカルボニル、1-ベンジルエトキシカルボニル、1-ベンジル-1-メチルエトキシカルボニル基等を挙げることができ、中でも特に、ベンジルオキシカルボニル、2-フェニルエトキシカルボニル及び3-フェニルプロポキシカルボニル基が好適である。

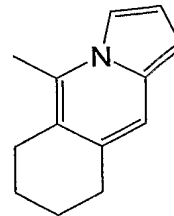
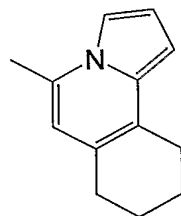
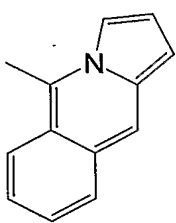
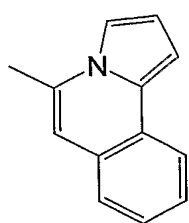
20 前記式(I)において、Arに対して定義された式



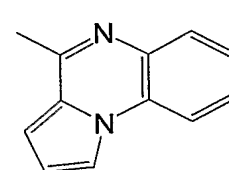
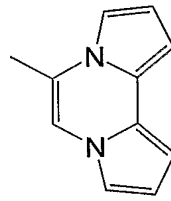
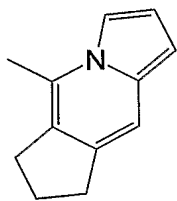
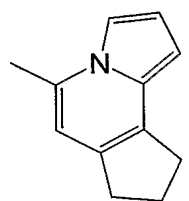
式中、Z及びBは前記の意味を有する、

25 の基には、例えば、未置換であるか又はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基及びフェニル基から選ばれる置換基で置換された単環式又は多環式の含窒素複素環式基等が包含される。ここで、該含窒素複素環式基の骨格部分としては、例えば、下記式

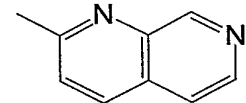
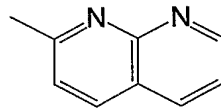
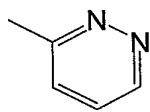
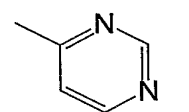




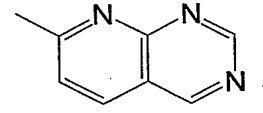
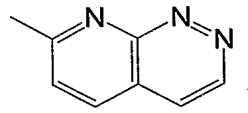
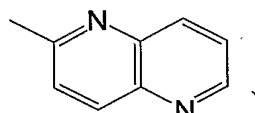
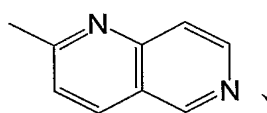
5



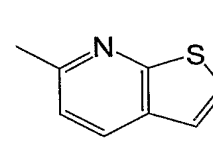
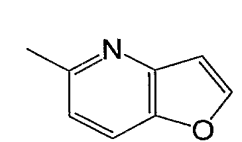
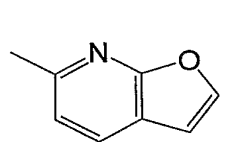
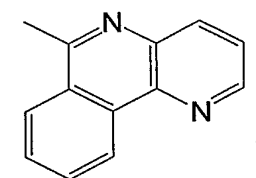
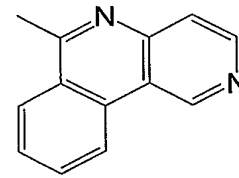
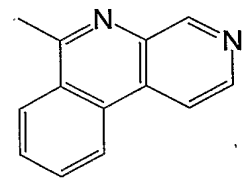
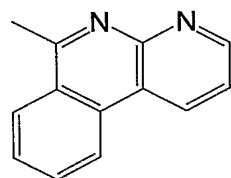
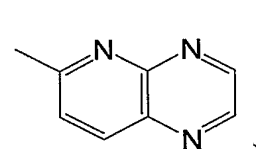
10



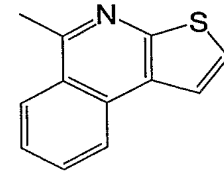
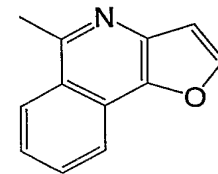
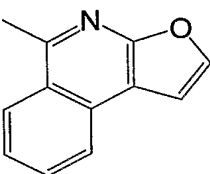
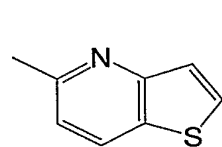
15

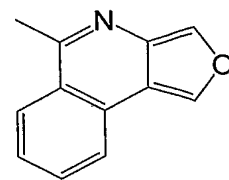
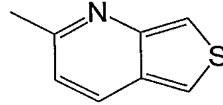
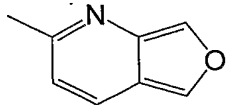
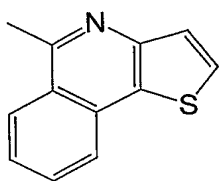


20

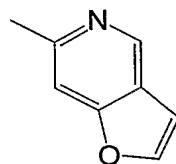
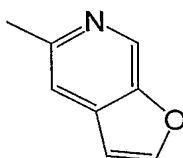
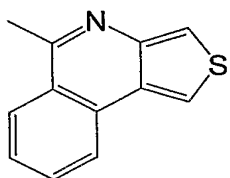


25

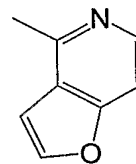
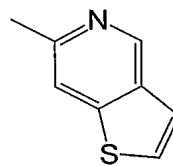
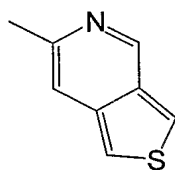
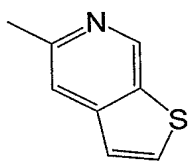




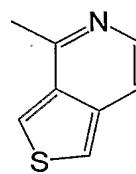
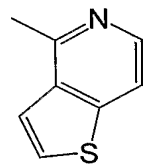
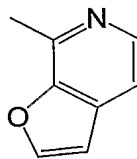
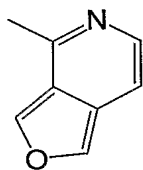
5



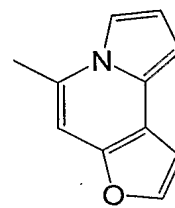
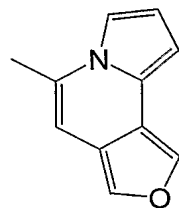
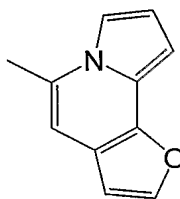
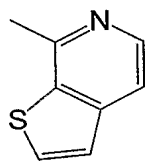
10



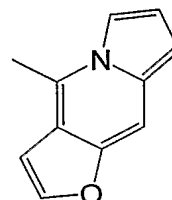
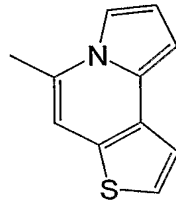
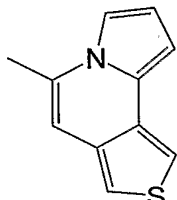
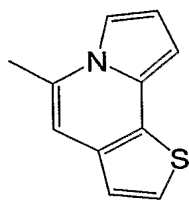
15

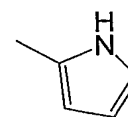
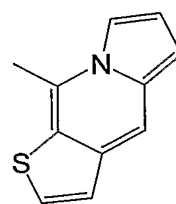
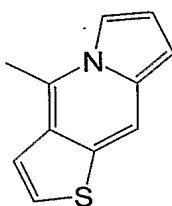
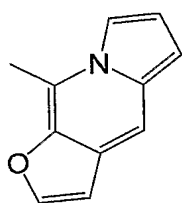


20

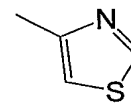
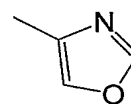
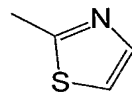
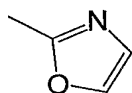
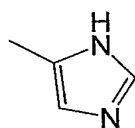


25

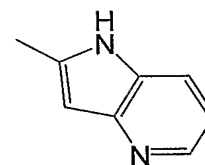
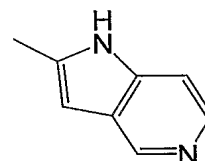
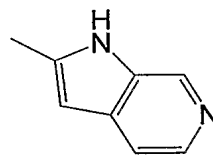
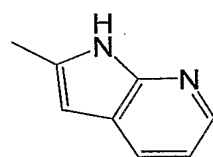
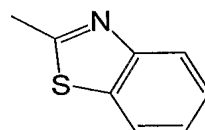
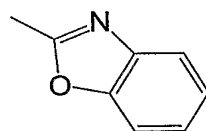
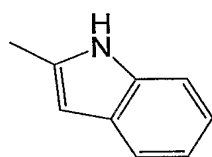




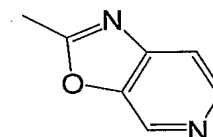
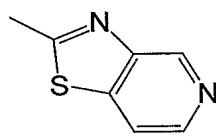
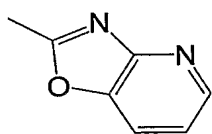
5



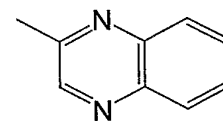
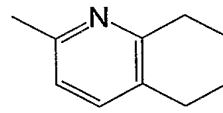
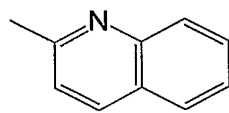
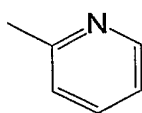
10



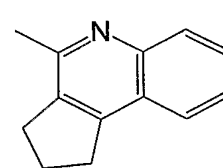
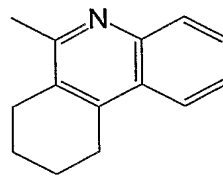
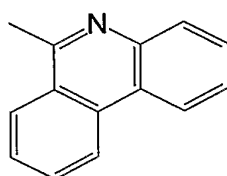
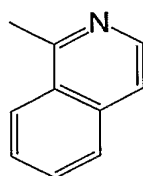
15

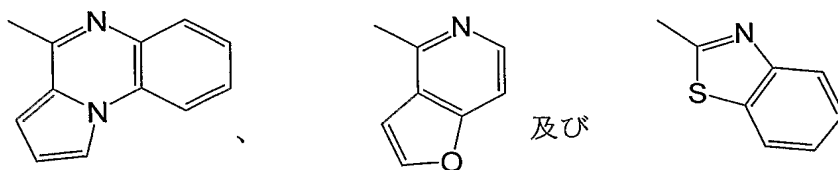


20 などで示される基を挙げることができ、中でも特に、下記式



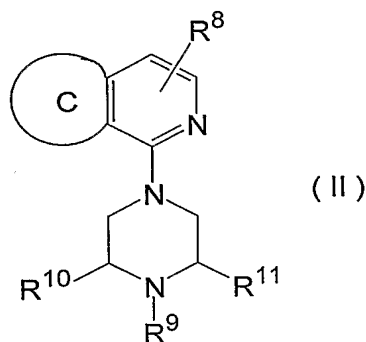
25





5 で示される基が好適である。

また、本明細書において、「5-HT_{1A}に対する作動作用を併有する5-HT₃拮抗剤」は、5-HT_{1A}作動作用及び5-HT₃拮抗作用の両作用に加えて、さらにそれ以外の薬理作用を有していてもよい。そのような拮抗剤としては、具体的には、例えば、前記式（Ⅰ）で示されるピリミジン誘導体もしくはその製薬学的に許容されうる塩、及び下記式（Ⅱ）



式中、

C環は未置換のベンゼン環又はピリジン、フラン及びチオフェンから選ばれる未置換の複素環式基；ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基（この基のフェニル部分は未置換であるか又はハロゲン原子で置換されていてもよい）、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基及びアミノスルホニルオキシ基から選ばれる置換基で置換されたベンゼン環；又はハロゲン原子もしくは低級アルキル基で置換されたピリジン、フラン及びチオフェンから選ばれる複素環式基を表し、

R⁸は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を表し、

R⁹は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基（この基のフェニル部分は未置換であるか又はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）、アミノ低級アルキル基（この基のア

ミノ部分は未置換であるか又は低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されているかもしくは環状イミド基を形成していてもよい) 又はフェニルシクロアルキル基 (この基のフェニル部分は未置換であるか又はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい) を表し、
5 そして

R^{10} は水素原子又は低級アルキル基を表すか、或いは

R^9 及び R^{10} は一緒になってピロリジン環又はピペリジン環 (このピロリジン環及びピペリジン環は未置換であるか又はヒドロキシル基、低級アルコキシ基及びフェニル低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい) の残員
10 を形成していてもよく、

R^{11} は水素原子又は低級アルキル基を表す、

で示されるピペラジニルピリジン誘導体もしくはその製薬学的に許容されうる塩を挙げる
ことができる。

前記式 (II) の C 環の定義における「フェニル低級アルコキシ基 (この基のフェニル部
15 分は未置換であるか又はハロゲン原子で置換されていてもよい)」は、未置換であるか又は
ハロゲン原子で置換されたフェニル基で置換された低級アルコキシ基を意味し、例えば、
ベンジルオキシ、フェニルエトキシ、フェニルプロピルオキシ、フェニルブトキシ、2-
クロロベンジルオキシ、2-ブromoベンジルオキシ、2-フルオロベンジルオキシ、3-
ブromoベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、2, 4-ジクロロベンジルオキシ、
20 1- (4-フルオロフェニルメチル) エトキシ基等を挙げることができる。この中でも特
に、未置換であるか又は1個のハロゲン原子で置換されたベンジルオキシ基が好適である。

前記式 (II) の C 環の定義における「低級アルキルアミノ基」は、低級アルキル基でモノー置換されたアミノ基であり、例えば、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-n-
プロピルアミノ、N-sec-ブチルアミノ基等を挙げることができ、特に、N-メチ
25 ルアミノ及びN-エチルアミノ基が好ましい。また、C環の定義における「ジ低級アルキル
アミノ基」は、同一のもしくは異なった低級アルキル基でジ置換されたアミノ基であ
り、例えば、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N, N-ジイソプロピ
ルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-メチル-N-tert-ブチルアミノ基
等を挙げることができ、特に、N, N-ジメチルアミノ及びN, N-ジエチルアミノ基が

好ましい。

また、前記式(II)のC環の定義における「低級アルキルチオ基」は、低級アルキル-S-基であり、例えば、メチルチオ、エチルチオ、イソブチルチオ基等を挙げることができる。この中でも特に、メチルチオ基が好適である。また、C環の定義における「低級アルキルスルフィニル基」は、低級アルキル-SO-基であり、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル基等を挙げることができ、この中でも特に、メチルスルフィニル基が好適である。

またさらに、前記式(II)において、C環が「ピリジン、フラン及びチオフェンから選ばれる未置換の複素環式基」又は「ピリジン、フラン及びチオフェンから選ばれる複素環式基」を表す場合に、それが式(II)中のピリジン環と縮合して形成される複素環としては、例えば、1,6-ナフチリジン、2,6-ナフチリジン、2,7-ナフチリジン、1,7-ナフチリジン、フロ[3,2-c]ピリジン、フロ[3,4-c]ピリジン、フロ[2,3-c]ピリジン、チエノ[3,2-c]ピリジン、チエノ[3,4-c]ピリジン、チエノ[2,3-c]ピリジン等を挙げることができる。この中でも、1,6-ナフチリジン、2,6-ナフチリジン、2,7-ナフチリジン、1,7-ナフチリジン、フロ[3,2-c]ピリジン、フロ[2,3-c]ピリジン、チエノ[3,2-c]ピリジン及びチエノ[2,3-c]ピリジンが好ましく、特に、1,6-ナフチリジン、1,7-ナフチリジン、フロ[2,3-c]ピリジン及びチエノ[2,3-c]ピリジンが好適である。

前記式(II)のR⁹の定義において用いられる「フェニル低級アルキル基(この基のフェニル部分は未置換であるか又はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい)」は、置換もしくは未置換のフェニル基で置換された低級アルキル基であり、ここで、フェニル基上の置換基としては、例えば、2-フルオロ、3-フルオロ、4-フルオロ、2-クロロ、4-クロロ、3-ブロモ、4-ブロモ、4-ヨード、2-メチル、3-メチル、4-メチル、2-エチル、3-エチル、3-n-プロピル、4-イソプロピル、2-メトキシ、3-メトキシ、4-メトキシ、3-エトキシ、4-イソプロピルオキシ基等を挙げることができ、中でも、4-フルオロ、4-クロロ、4-ブロモ、3-メチル、3-エチル、3-メトキシ及び3-エトキシ基が好ましい。また、上記低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル及びn-ブチル基が好適である。かくして、「フェニル低級アルキル基(この基のフェニル部分

は未置換であるか又はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい」の好適具体例としては、ベンジル、4-フルオロベンジル、2-(4-クロロフェニル)エチル、3-(4-ブロモフェニル)-n-プロピル、3-メチルベンジル、3-(3-エチルフェニル)ブチル、3-メトキシベンジル及び4-(3-メトキシフェニル)ブチル基を挙げることができる。

前記式(II)のR⁹の定義において用いられる「アミノ低級アルキル基(この基のアミノ部分は未置換であるか又は低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されているかもしくは環状イミド基を形成していてもよい)」は、アミノ基で置換された低級アルキル基であり、ここで、「アミノ」は、未置換のアミノ基のみならず1もしくは2個の低級アルキル基で置換されたアミノ基及び環状イミド基を形成したアミノ基を包含する。また、該アミノ基に置換していてもよい低級アルキル基としては、好適には、メチル、エチル、n-プロピル及びn-ブチル基が挙げられる。かくして、「アミノ低級アルキル基(この基のアミノ部分は未置換であるか又は低級アルキル基でモノーもしくはジー置換されているかもしくは環状イミド基を形成していてもよい)」の好適具体例としては、アミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル及び3-フタルイミノプロピル基を挙げることができる。

前記式(II)のR⁹の定義において用いられる「フェニルシクロアルキル基(この基のフェニル部分は未置換であるか又はハロゲン原子、低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で置換されていてもよい)」は、未置換であるか又はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されたフェニル基で置換されたシクロアルキル基であり、ここで、フェニル基上の置換基は、上記R⁹の定義における「フェニル低級アルキル基」のフェニル基上の置換基において述べたと同様の置換基を挙げることができる。また、該シクロアルキル基としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等を挙げることができ、中でも、シクロヘキシル基が好ましい。さらに、「フェニルシクロアルキル基」におけるフェニル基の置換位置は、シクロペンチル基の場合は3位、シクロヘキシル基及びシクロヘプチル基の場合は4位、シクロオクチル基の場合は5位が好ましい。かくして、「フェニルシクロアルキル基(この基のフェニル部分は未置換であるか又はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれ

る置換基で置換されていてもよい)の好適具体例としては、4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル、4-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル、4-(4-ブロモフェニル)シクロヘキシル、4-(3-メチルフェニル)シクロヘキシル、4-(3-エチルフェニル)シクロヘキシル、4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル及び4-(3-エトキシフェニル)シクロヘキシル基を挙げることができる。

前記式(II)において、C環がベンゼン環を表す場合に形成されるイソキノリン環におけるベンゼン環上の置換基としては、例えば、5-クロロ、6-クロロ、7-クロロ、8-クロロ、5-フルオロ、7-フルオロ、5-ブロモ、7-ブロモ、5-ヨード、5-メチル、6-メチル、7-メチル、8-メチル、5-エチル、5-n-プロピル、5-sec-
10 c-ブチル、5-フェニル、6-フェニル、7-フェニル、8-フェニル、5-ヒドロキシ、6-ヒドロキシ、7-ヒドロキシ、8-ヒドロキシ、5-メトキシ、6-メトキシ、7-メトキシ、8-メトキシ、5-エトキシ、7-エトキシ、5-イソプロピルオキシ、5-tert-ブチルオキシ、5-ベンジルオキシ、7-ベンジルオキシ、5-(2-フェニル)エトキシ、5-(4-フルオロフェニル)メトキシ、7-(4-フルオロフェニル)メトキシ、5-(2-クロロフェニル)メトキシ、5-(3-ブロモフェニル)メトキシ、5-(2-フルオロ-4-クロロフェニル)メトキシ、6-(2, 4-ジクロロフェニル)エトキシ、5-アミノ、6-アミノ、7-アミノ、8-アミノ、5-(N-メチルアミノ)、7-(N-メチルアミノ)、5-(N-エチルアミノ)、5-(N-イソブチルアミノ)、6-(N-tert-ブチルアミノ)、5-(N, N-ジメチルアミノ)、7-(N, N-ジメチルアミノ)、5-(N, N-ジイソプロピルアミノ)、6-(N-メチル-N-n-ブチルアミノ)、5-メチルチオ、6-メチルチオ、7-メチルチオ、8-メチルチオ、5-エチルチオ、5-n-プロピルチオ、5-イソブチルチオ、6-イソプロピルチオ、5-メチルスルフィニル、6-メチルスルフィニル、7-メチルスルフィニル、8-メチルスルフィニル、5-エチルスルフィニル、6-イソプロピルスルフィニル、7-tert-
25 t-ブチルスルフィニル、8-n-ペンチルスルフィニル、5-アミノスルホニルオキシ、6-アミノスルホニルオキシ、7-アミノスルホニルオキシ、8-アミノスルホニルオキシ基等が挙げられ、中でも、5-クロロ、6-クロロ、7-クロロ、7-フルオロ、7-ブロモ、7-メチル、7-フェニル、7-ヒドロキシ、5-メトキシ、6-メトキシ、7-メトキシ、7-エトキシ、7-ベンジルオキシ、7-(4-フルオロフェニル)メトキ

シ、7- (N-メチルアミノ)、7- (N, N-ジメチルアミノ)、7-メチルチオ、7-メチルスルフィニル及び7-アミノスルホニルオキシ基が好ましく、特に、6-クロロ、7-クロロ、7-フルオロ、7-ブロモ、7-メチル、7-ヒドロキシ、7-メトキシ、7-エトキシ、7-ベンジルオキシ、7- (4-フルオロフェニル) メトキシ、7- (N, N-ジメチルアミノ) 及び7-メチルチオ基が好適である。

また、前記式 (II) において、C環がベンゼン環を表す場合に形成されるイソキノリン環におけるピリジン環上の置換基、すなわち、前記式 (II) においてR⁸で表される基としては、例えば、3-フルオロ、4-フルオロ、3-クロロ、4-クロロ、3-ブロモ、4-ブロモ、3-ヨード、4-ヨード、3-メチル、4-メチル、3-エチル、4-エチル、3-n-プロピル、4-イソプロピル、3-tert-ブチル、4-n-ブチル、3-イソペンチル、4- (1, 2-ジメチルブチル) 基等が挙げられ、中でも、3-クロロ、4-クロロ、3-メチル及び4-メチル基が好適である。かくして、前記式 (II) においてC環がベンゼン環を表す場合に形成されるイソキノリン環上の好ましい置換基としては、5-クロロ、6-クロロ、7-クロロ、7-フルオロ、7-ブロモ、7-メチル、7-フェニル、7-ヒドロキシ、5-メトキシ、6-メトキシ、7-メトキシ、7-エトキシ、7-ベンジルオキシ、7- (4-フルオロフェニル) メトキシ、7- (N-メチルアミノ)、7- (N, N-ジメチルアミノ)、7-メチルチオ、7-メチルスルフィニル、7-アミノスルホニルオキシ、3-メチル-5-クロロ、4-メチル-6-クロロ、3-メチル-7-クロロ、3-メチル-7-フルオロ、3, 7-ジメチル、3-メチル-7-ヒドロキシ、4-クロロ-7-メトキシ、4-メチル-7-ベンジルオキシ、3-クロロ-7- (4-フルオロフェニル) メトキシ、3-クロロ-7- (N-メチルアミノ)、4-クロロ-7- (N, N-ジメチルアミノ)、3-メチル-7-メトキシ、4-メチル-7-メトキシ及び3-クロロ-7-メチル基を挙げることができる。

また、前記式 (II) において、C環がピリジン環を表す場合において形成される複素環が1, 6-ナフチリジン環である場合の該1, 6-ナフチリジン環上の置換基としては、例えば、2-クロロ、3-クロロ、4-クロロ、2-フルオロ、3-フルオロ、2-ブロモ、3-ブロモ、2-ヨード、2-メチル、3-メチル、4-メチル、2-エチル、2-n-プロピル、2-sec-ブチル、2, 7-ジクロロ、2, 8-ジクロロ、3, 7-ジクロロ、3, 8-ジクロロ、4, 7-ジクロロ、4, 8-ジクロロ、8-クロロ-4-フ

ルオロ、2, 7-ジメチル、2, 8-ジメチル、3, 7-ジメチル、3, 8-ジメチル、4, 7-ジメチル、4, 8-ジメチル、2-メチル-7-エチル、2-クロロ-7-メチル、3-クロロ-7-メチル、7-クロロ-2-メチル、7-クロロ-3-メチル基等を挙げることができ、中でも、2-クロロ、3-クロロ、3-フルオロ、3-ブロモ、3-メチル及び3-クロロ-7-メチル基が好適である。

さらに、前記式(II)において、C環がピリジン環を表す場合において形成される複素環が2, 6-ナフチリジン環である場合の該2, 6-ナフチリジン環上の置換基としては、例えば、5-クロロ、7-クロロ、8-クロロ、5-フルオロ、7-フルオロ、5-ブロモ、7-ブロモ、5-ヨード、5-メチル、7-メチル、8-メチル、5-エチル、7-n-プロピル、8-sec-ブチル、3, 5-ジクロロ、3, 7-ジクロロ、3, 8-ジクロロ、4, 5-ジクロロ、4, 7-ジクロロ、4, 8-ジクロロ、4-クロロ-8-フルオロ、3, 5-ジメチル、3, 7-ジメチル、3, 8-ジメチル、4, 5-ジメチル、4, 7-ジメチル、4, 8-ジメチル、3-クロロ-5-メチル、3-クロロ-7-メチル、3-クロロ-8-メチル、4-クロロ-5-メチル、4-クロロ-7-メチル、4-クロロ-8-メチル、5-クロロ-3-メチル、5-クロロ-4-メチル、7-クロロ-3-メチル、7-クロロ-4-メチル、8-クロロ-3-メチル、8-クロロ-4-メチル基等を挙げることができ、中でも、5-クロロ、7-クロロ、7-フルオロ、7-ブロモ、7-メチル及び3, 7-ジクロロ基が好適である。

さらに、前記式(II)において、C環がピリジン環を表す場合において形成される複素環が2, 7-ナフチリジン環である場合の該2, 7-ナフチリジン環上の置換基としては、例えば、5-クロロ、6-クロロ、8-クロロ、5-フルオロ、6-フルオロ、5-ブロモ、6-ブロモ、5-ヨード、5-メチル、6-メチル、8-メチル、5-エチル、6-n-プロピル、8-sec-ブチル、3, 5-ジクロロ、3, 6-ジクロロ、3, 8-ジクロロ、4, 5-ジクロロ、4, 6-ジクロロ、4, 8-ジクロロ、4-クロロ-8-フルオロ、3, 5-ジメチル、3, 6-ジメチル、3, 8-ジメチル、4, 5-ジメチル、4, 6-ジメチル、4, 8-ジメチル、5-クロロ-3-メチル、5-クロロ-4-メチル、6-クロロ-3-メチル、6-クロロ-4-メチル、8-クロロ-3-メチル、8-クロロ-4-メチル、3-クロロ-5-メチル、3-クロロ-6-メチル、3-クロロ-8-メチル、4-クロロ-5-メチル、4-クロロ-6-メチル、4-クロロ-8-メチ

ル基等を挙げることができ、中でも、5-クロロ、6-クロロ、6-フルオロ、6-ブロモ、6-メチル、3, 6-ジクロロ及び3, 6-ジメチル基が好適である。

さらに、前記式(II)において、C環がピリジン環を表す場合において形成される複素環が1, 7-ナフチリジン環である場合の該1, 7-ナフチリジン環上の置換基としては、

- 5 例えば、2-クロロ、3-クロロ、4-クロロ、2-フルオロ、4-フルオロ、2-ブロモ、4-ブロモ、4-ヨード、2-メチル、3-メチル、4-メチル、4-エチル、3-n-プロピル、2-sec-ブチル、2, 5-ジクロロ、2, 6-ジクロロ、3, 5-ジクロロ、3, 6-ジクロロ、4, 5-ジクロロ、4, 6-ジクロロ、5-クロロ-2-フルオロ、2, 5-ジメチル、2, 6-ジメチル、3, 5-ジメチル、3, 6-ジメチル、
- 10 4, 5-ジメチル、4, 6-ジメチル、2-クロロ-5-メチル、2-クロロ-6-メチル、3-クロロ-5-メチル、3-クロロ-6-メチル、4-クロロ-5-メチル、4-クロロ-6-メチル、5-クロロ-2-メチル、6-クロロ-2-メチル、5-クロロ-3-メチル、6-クロロ-3-メチル、5-クロロ-4-メチル、6-クロロ-4-メチル基等を挙げることができ、中でも、2-クロロ、4-クロロ、2-フルオロ、2-ブロモ、2-メチル及び2, 6-ジクロロ基が好適である。
- 15

また、さらに、前記式(II)において、C環がフラン環を表す場合において形成される複素環がフロ[3, 2-c]ピリジンである場合の該フロ[3, 2-c]ピリジン上の置換基としては、上記「C環がベンゼン環を表す場合のイソキノリン環におけるピリジン環上の置換基」において述べたと同様の置換基のほかに、例えば、2-クロロ、3-クロロ、

- 20 2-フルオロ、2-ブロモ、2-ヨード、2-メチル、3-メチル、2-エチル、3-n-プロピル、2, 6-ジクロロ、2, 7-ジクロロ、3, 6-ジクロロ、3, 7-ジクロロ、2, 6-ジメチル、2, 7-ジメチル、3, 6-ジメチル、3, 7-ジメチル、7-クロロ-3-フルオロ、2-クロロ-6-メチル、3-クロロ-6-メチル、2-クロロ-7-メチル、3-クロロ-7-メチル、6-クロロ-2-メチル、6-クロロ-3-メチル、7-クロロ-2-メチル、7-クロロ-3-メチル基等を挙げることができ、中でも、2-クロロ、3-クロロ、2-ブロモ、2-メチル、3-メチル、6-クロロ-2-メチル、6-クロロ-3-メチル、2, 6-ジメチル、3, 6-ジメチル及び7-クロロ-3-メチル基が好適である。
- 25

また、さらに、前記式(II)において、C環がフラン環を表す場合において形成される

複素環がフロ [3, 4-c] ピリジンである場合の該フロ [3, 4-c] ピリジン上の置換基としては、例えば、1-クロロ、3-クロロ、1-フルオロ、1-ブロモ、1-ヨード、1-メチル、3-メチル、1-エチル、3-n-プロピル、1, 6-ジクロロ、3, 6-ジクロロ、1, 7-ジクロロ、3, 7-ジクロロ、7-クロロ-3-フルオロ、1, 6-ジメチル、1, 7-ジメチル、3, 6-ジメチル、3, 7-ジメチル、1-クロロ-6-メチル、1-クロロ-7-メチル、3-クロロ-6-メチル、3-クロロ-7-メチル、6-クロロ-1-メチル、6-クロロ-3-メチル、7-クロロ-1-メチル、7-クロロ-3-メチル基等を挙げることができ、中でも、1-クロロ、3-クロロ、1-ブロモ、1-メチル、3-メチル、6-クロロ-1-メチル、3-クロロ-6-メチル及び
10 6-クロロ-3-メチル基が好適である。

また、さらに、前記式 (II) において、C環がフラン環を表す場合において形成される複素環がフロ [2, 3-c] ピリジンである場合の該フロ [2, 3-c] ピリジン上の置換基としては、例えば、2-クロロ、3-クロロ、3-フルオロ、3-ブロモ、3-ヨード、2-メチル、3-メチル、3-エチル、2-n-プロピル、2, 4-ジクロロ、2, 5-ジクロロ、3, 4-ジクロロ、3, 5-ジクロロ、4-クロロ-2-フルオロ、2, 4-ジメチル、2, 5-ジメチル、3, 4-ジメチル、3, 5-ジメチル、2-クロロ-4-メチル、2-クロロ-5-メチル、3-クロロ-4-メチル、3-クロロ-5-メチル、4-クロロ-2-メチル、4-クロロ-3-メチル、5-クロロ-2-メチル、5-クロロ-3-メチル基等を挙げることができ、中でも、2-クロロ、3-クロロ、3-ブロモ、3-メチル、2-メチル、2-クロロ-5-メチル、5-クロロ-2-メチル及び
20 5-クロロ-3-メチル基が好適である。

さらに、前記式 (II) において、C環がチオフェン環を表す場合において形成される複素環がチエノ [3, 2-c] ピリジンである場合の該チエノ [3, 2-c] ピリジン上の置換基としては、例えば、2-クロロ、3-クロロ、2-フルオロ、2-ブロモ、2-ヨード、2-メチル、3-メチル、2-エチル、3-n-プロピル、2, 6-ジクロロ、2, 7-ジクロロ、3, 6-ジクロロ、3, 7-ジクロロ、2, 6-ジメチル、2, 7-ジメチル、3, 6-ジメチル、3, 7-ジメチル、7-クロロ-3-フルオロ、2-クロロ-6-メチル、3-クロロ-6-メチル、2-クロロ-7-メチル、3-クロロ-7-メチル、6-クロロ-2-メチル、6-クロロ-3-メチル、7-クロロ-2-メチル、7-

クロロ-3-メチル基等を挙げることができ、中でも、2-クロロ、3-クロロ、2-ブロモ、2-メチル、3-メチル、6-クロロ-2-メチル、6-クロロ-3-メチル、2, 6-ジメチル、3, 6-ジメチル及び7-クロロ-3-メチル基が好適である。

さらに、前記式(II)において、C環がチオフェン環を表す場合において形成される複素環がチエノ[3, 4-c]ピリジンである場合の該チエノ[3, 4-c]ピリジン上の置換基としては、例えば、1-クロロ、3-クロロ、1-フルオロ、1-ブロモ、1-ヨード、1-メチル、3-メチル、1-エチル、3-n-プロピル、1, 6-ジクロロ、3, 6-ジクロロ、1, 7-ジクロロ、3, 7-ジクロロ、7-クロロ-3-フルオロ、1, 6-ジメチル、1, 7-ジメチル、3, 6-ジメチル、3, 7-ジメチル、1-クロロ-6-メチル、1-クロロ-7-メチル、3-クロロ-6-メチル、3-クロロ-7-メチル、6-クロロ-1-メチル、6-クロロ-3-メチル、7-クロロ-1-メチル、7-クロロ-3-メチル基等を挙げることができ、中でも、1-クロロ、3-クロロ、1-ブロモ、1-メチル、3-メチル、6-クロロ-1-メチル、3-クロロ-6-メチル及び6-クロロ-3-メチル基が好適である。

さらに、前記式(II)において、C環がチオフェン環を表す場合において形成される複素環がチエノ[2, 3-c]ピリジンである場合の該チエノ[2, 3-c]ピリジン上の置換基としては、例えば、2-クロロ、3-クロロ、3-フルオロ、3-ブロモ、3-ヨード、2-メチル、3-メチル、3-エチル、2-n-プロピル、2, 4-ジクロロ、2, 5-ジクロロ、3, 4-ジクロロ、3, 5-ジクロロ、4-クロロ-2-フルオロ、2, 4-ジメチル、2, 5-ジメチル、3, 4-ジメチル、3, 5-ジメチル、2-クロロ-4-メチル、2-クロロ-5-メチル、3-クロロ-4-メチル、3-クロロ-5-メチル、4-クロロ-2-メチル、4-クロロ-3-メチル、5-クロロ-2-メチル、5-クロロ-3-メチル基等を挙げることができ、中でも、2-クロロ、3-クロロ、3-ブロモ、3-メチル、2-メチル、2-クロロ-5-メチル、5-クロロ-2-メチル及び5-クロロ-3-メチル基が好適である。

前記式(II)において、「R⁹及びR¹⁰は一緒になってピロリジン環又はピペリジン環(このピロリジン環及びピペリジン環は未置換であるか又はヒドロキシ基、低級アルコキシ基及びフェニル低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい)の残員を形成して」いる場合における好適な環としては、ピロリジン環を挙げることができ、

また、該ピロリジン環又はピペリジン環上の置換基としては、例えば、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、ベンジルオキシ、(2-フェニル)エトキシ基等を挙げることができ、中でも、ヒドロキシ、メトキシ及びベンジルオキシ基が好適である。

さらに、本発明により提供されるIBSの治療方法において、5-HT_{1A}作動剤及び5-HT₃拮抗剤を同時に、順次にもしくは間隔をおいて投与する場合に使用しうる「5-HT_{1A}作動剤」は、5-HT_{1A}作動作用を有するものであれば特に制約はなく、既知の化合物であつても又は新規な化合物であつてもよく、具体的には例えば、タンドスピロン(tandospirone)を挙げることができる。また、本発明においては、5-HT_{1A}作動剤として、5-HT_{1A}作動作用のみを有する化合物に加えて、5-HT_{1A}作動作用以外の薬理作用を有する化合物も使用することができる。

またさらに、本発明に従うIBSの治療方法において上記5-HT_{1A}作動剤と組合せて使用される「5-HT₃拮抗剤」もまた、5-HT₃拮抗作用を有するものであれば特に制約はなく、既知の化合物であつても又は新規な化合物であつてもよい。具体的には例えば、アロセトロン(alosetron)、グラニセトロン(granisetron)、アザセトロン(azasetron)、トロピセトロン(tropisetron)、ラモセトロン(ramosetron)、オンダンセトロン(ondansetron)、レリセトロン(lerisetron)、シランセトロン(cilansetron)、イタセトロン(itasetron)、インディセトロン(indisetron)、ドラセトロン(dolasetron)又は(R)-ザコプリド((R)-zacopride)などが挙げられ、中でも特に、アロセトロン(alosetron)及びシランセトロン(cilansetron)が好適である。また、本発明においては、5-HT₃拮抗剤として、5-HT₃拮抗作用のみを有する化合物に加えて、5-HT₃拮抗作用以外の薬理作用を有する化合物も同様に使用することができる。

5-HT_{1A}作動剤及び5-HT₃拮抗剤が生体内でその作用を発現する時期は、有効成分化合物の種類や製剤形態等によって異なるが、その作用発現時期は個々の薬剤の投与後の血中濃度の推移や薬物動態等を調べることによって容易に知ることができる。本発明に従う治療方法においては、5-HT_{1A}作動剤及び5-HT₃拮抗剤を、生体内において5-HT_{1A}作動作用及び5-HT₃拮抗作用の両作用が実質的に同時に発現するようにして投与することが望ましい。5-HT_{1A}作動剤及び5-HT₃拮抗剤として投与後の作用の

発現時期がほぼ同じであるものを使用する場合には、両薬剤は同時に又は順次に投与することができる。他方、5-HT_{1A}作動剤及び5-HT₃拮抗剤として作用発現時期に差があるものを使用する場合には、その差の分だけ間隔をおいて投与することができ、それによって、生体内において両薬剤の作用を同時的に発現させることができる。

5

本発明において前記式 (I) で示される好ましい一群の化合物は、A環が前記式 i) 又は ii) の基を表す場合の式 (I) の化合物であり、中でもA環が式 ii) の基を表す場合の式 (I) の化合物がより好ましく、さらに、A環が式 ii) の基を表し且つmが2を表す場合及び／又はR²、R³及びR⁴がともに水素原子を表す場合の式 (I) の化合物が特に好適である。

10

本発明において前記式 (I) で示される好ましい別の一群の化合物は、X¹が水素原子、アミノ基又は低級アルキル基を表す場合の式 (I) の化合物であり、中でも、X¹がアミノ基又は低級アルキル基を表す場合の式 (I) の化合物がより好ましく、さらに、X¹がアミノ、メチル又はエチル基を表す場合の式 (I) の化合物が特に好適である。また、本発明において前記式 (I) で示される好ましい別の一群の化合物は、X²が水素原子を表す場合の式 (I) の化合物である。

15

本発明において前記式 (I) で示される好ましい更に別の一群の化合物は、Yが直接結合又はイオウ原子を表す場合の式 (I) の化合物である。

本発明において前記式 (I) で示される好ましい更に別の一群の化合物は、nが2又は3を表す場合の式 (I) の化合物である。

20

本発明において前記式 (I) で示される好ましい更に別の一群の化合物は、A_rが未置換であるか又はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基及びフェニル基から選ばれる置換基で置換されたキノリル基を表す場合の式 (I) の化合物であり、中でも、A_rが未置換であるか又はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基及びフェニル基から選ばれる置換基で置換されたキノリン-2-イル基を表す場合の式 (I) の化合物が特に好ましい。

25

本発明により提供されるIBSの治療方法において、5-HT_{1A}に対する作動作用を併有する5-HT₃拮抗剤を投与する場合における好ましい一群の化合物は、前記式 (I)

で示されるピリミジン誘導体もしくはその製薬学的に許容されうる塩又は前記式 (II) で示されるピペラジニルピリジン誘導体もしくはその製薬学的に許容されうる塩である。ここで、前記式 (I) で示されるピリミジン誘導体もしくはその製薬学的に許容されうる塩の中でも好ましいものとしては、前記の「本発明において好ましい一群の化合物」、「本発明において好ましい別の一群の化合物」及び「本発明において好ましい更に別の一群の化合物」において述べたと同様のものを挙げる事ができる。また、前記式 (II) で示されるピペラジニルピリジン誘導体もしくはその製薬学的に許容されうる塩の中でも好ましいものとしては、以下の化合物：

- 7-ピペラジン-1-イルフロ [2, 3-c] ピリジン、
- 10 6-メチル-7-ピペラジン-1-イルフロ [2, 3-c] ピリジン、
- 7-(3-メチルピペラジン-1-イル) フロ [2, 3-c] ピリジン、
- 7-(4-メチルピペラジン-1-イル) フロ [2, 3-c] ピリジン、
- 4-ピペラジン-1-イルフロ [3, 2-c] ピリジン、
- 4-(3-メチルピペラジン-1-イル) フロ [3, 2-c] ピリジン、
- 15 3-クロロ-4-(3-メチルピペラジン-1-イル) フロ [3, 2-c] ピリジン、
- 4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フロ [3, 2-c] ピリジン、
- 4-ピペラジン-1-イルフロ [3, 4-c] ピリジン、
- 7-ピペラジン-1-イルチエノ [2, 3-c] ピリジン、
- 7-(3-メチルピペラジン-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン、
- 20 3-クロロ-7-(3-メチルピペラジン-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン、
- 7-(4-メチルピペラジン-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン、
- 4-ピペラジン-1-イルチエノ [3, 2-c] ピリジン、
- 4-ピペラジン-1-イルチエノ [3, 4-c] ピリジン、
- 4-(3-メチルピペラジン-1-イル) チエノ [3, 2-c] ピリジン、
- 25 6-クロロ-4-(3-メチルピペラジン-1-イル) チエノ [3, 2-c] ピリジン、
- 4-(4-メチルピペラジン-1-イル) チエノ [3, 2-c] ピリジン、
- 2-ブロモ-4-ピペラジン-1-イルチエノ [3, 2-c] ピリジン 2 塩酸塩、
- 2-ブロモ-4-(3-メチルピペラジン-1-イル) チエノ [3, 2-c] ピリジン、
- 2-ブロモ-6-メチル-4-(3-メチルピペラジン-1-イル) チエノ [3, 2-

c] ピリジン、

2-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) チエノ [3, 2-c] ピリジン、

2-メチル-4-ピペラジン-1-イルチエノ [3, 2-c] ピリジン 2 塩酸塩、

2-メチル-4-(3-メチルピペラジン-1-イル) チエノ [3, 2-c] ピリジン

5 2 塩酸塩、

2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) チエノ [3, 2-c] ピリジン

2 塩酸塩、

3-ブロモ-4-ピペラジン-1-イルチエノ [3, 2-c] ピリジン 2 塩酸塩、

3-ブロモ-4-(3-メチルピペラジン-1-イル) チエノ [3, 2-c] ピリジン、

10 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) チエノ [3, 2-c] ピリジン、

7-((8 a S)-オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン、

7-((8 a S)-オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) フロ [2, 3-c] ピリジン、

15 2-メチル-4-((8 a S)-オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) チエノ [3, 2-c] ピリジン、

2-メチル-ピペラジン-1-イルフロ [3, 2-c] ピリジン、

7-(4-エチルピペラジン-1-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン、

4-(4-エチルピペラジン-1-イル) チエノ [3, 2-c] ピリジン、

20 5-ピペラジン-1-イル-1, 6-ナフチリジン、

7-クロロ-5-ピペラジン-1-イル-1, 6-ナフチリジン、

5-(4-エチルピペラジン-1-イル)-1, 6-ナフチリジン、

8-ピペラジン-1-イル-1, 7-ナフチリジン、

8-(4-エチルピペラジン-1-イル)-1, 7-ナフチリジン、

25 1-ピペラジン-1-イル-2, 6-ナフチリジン、

1-ピペラジン-1-イル-2, 7-ナフチリジン、

3-クロロ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン 2 塩酸塩、

3-クロロ-7-メトキシ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、

3-クロロ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル) イソキノリン 2 塩酸塩、

- 7-メトキシ-3-メチル-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、
 7-メトキシ-3, 4-ジメチル-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノ
 リン、
 7-メトキシ-4-メチル-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、
 5 7-メトキシ-4-メチル-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリン、
 7-ブロモ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、
 7-ブロモ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリン、
 7-メトキシ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリン、
 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシイソキノリン、
 10 7-メトキシ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、
 1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、
 1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリン、
 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン、
 7-メトキシ-1-(3-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリン、
 15 1-(3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシイソキノリン、
 6-メトキシ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、
 6-メトキシ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリン、
 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-メトキシイソキノリン、
 5-メトキシ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、
 20 5-メトキシ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリン、
 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メトキシイソキノリン、
 7-メチル-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、
 7-メチル-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリン、
 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メチルイソキノリン、
 25 7-クロロ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、
 7-クロロ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリン、
 7-クロロ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン、
 7-フルオロ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリン、
 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-フルオロイソキノリン、

- 1 - (4-メチルピペラジン-1-イル) - 7-フェニルイソキノリン、
 1 - (4-エチルピペラジン-1-イル) - 7-フェニルイソキノリン、
 7-フェニル-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、
 6-クロロ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、
 5 6-クロロ-1- (4-メチルピペラジン-1-イル) イソキノリン、
 6-クロロ-1- (4-エチルピペラジン-1-イル) イソキノリン、
 5-クロロ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、
 5-クロロ-1- (4-メチルピペラジン-1-イル) イソキノリン、
 5-クロロ-1- (4-エチルピペラジン-1-イル) イソキノリン、
 10 7-フルオロ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、
 7-クロロ-1- [4- [4- (3-メトキシフェニル) ブチル] ピペラジン-1-イル] イソキノリン、
 7-メトキシ-1- [4- [4- (3-メトキシフェニル) ブチル] ピペラジン-1-イル] イソキノリン、
 15 7-クロロ-1- [4- [トランス-4- (3-メトキシフェニル) シクロヘキサ-1-イル] ピペラジン-1-イル] イソキノリン、
 7-メトキシ-1- [4- [トランス-4- (3-メトキシフェニル) シクロヘキサ-1-イル] ピペラジン-1-イル] イソキノリン、
 1- ((8 a S) -オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) - 7-メ
 20 トキシイソキノリン、
 7-クロロ-1- ((8 a S) -オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) イソキノリン、
 8- ((8 a S) -オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) - 1, 7-
 ナフチリジン、
 25 5- ((8 a S) -オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) - 1, 6-
 ナフチリジン、
 7-クロロ-1- ((8 a R) -オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) イソキノリン、
 1- ((8 a R) -オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) - 7-メ

トキシイソキノリン、

3-クロロ-1-((8a S)-オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル)イソキノリン、

5 3-クロロ-1-((8a S)-オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル)-7-メチルイソキノリン、

7-クロロ-1-オクタヒドロピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルイソキノリン、

7-メトキシ-1-オクタヒドロピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルイソキノリン、

10 7-メチルチオ-1-(S)-オクタヒドロピリド[1, 2-a]ピラン-2-イルイソキノリン、

7-メチルスルフィニル-1-(S)-オクタヒドロピリド[1, 2-a]ピラン-2-イルイソキノリン、

7-ヒドロキシ-1-オクタヒドロピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルイソキノリン、

15 1-(S)-オクタヒドロピリド[1, 2-a]ピラン-2-イル-7-ヒドロキシイソキノリン、

1-オクタヒドロピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イル-7-スルファモイルオキシイソキノリン、

20 1-(S)-オクタヒドロピリド[1, 2-a]ピラン-2-イル-7-スルファモイルオキシイソキノリン、

1-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-7-クロロイソキノリン、

1-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-7-ジメチルアミノイソキノリン、

7-メチルアミノ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、

7-エチルアミノ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、

25 7-ジメチルアミノ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、

7-ジメチルアミノ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリン、

7-メチルアミノ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリン、

1-[4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル]-7-メトキシイソキノリン、

1- [4- (4-フルオロベンジル) ピペラジン-1-イル] イソキノリン、

7-ヒドロキシ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン 塩酸塩、

7-ヒドロキシ-1- (4-メチルピペラジン-1-イル) イソキノリン、

7-エトキシ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、

5 7- (4-フルオロベンジルオキシ) -1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、

7-ベンジルオキシ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン、及び

7-スルファモイルオキシ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン 塩酸塩

を挙げることができ、この中でも特に、以下の化合物：

7-クロロ-1- (4-メチルピペラジン-1-イル) イソキノリン、

10 7- ((8a S) -オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジン、

7- ((8a S) -オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) フロ [2, 3-c] ピリジン、

15 2-メチル-4- ((8a S) -オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) チエノ [3, 2-c] ピリジン、

7-メトキシ-1- ((8a R) -オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) イソキノリン、及び

2-ブromo-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) チエノ [3, 2-c] ピリジンが好適である。

20 また、本発明により提供される IBS の治療方法において、5-HT_{1A} 作動剤 及び 5-HT₃ 拮抗剤を同時に、順次にもしくは間隔をおいて投与する場合の好ましい 5-HT_{1A} 作用剤はタンドスピロン (tandospirone) であり、また、好ましい 5-HT₃ 拮抗剤はアロセトロン (aloseptron)、グラニセトロン (granisetron)、アザセトロン (azasetron)、トロピセトロン (tropisetron)、

25 ラモセトロン (ramosetron)、オndanセトロン (ondansetron)、レリセトロン (lerisetron)、シランセトロン (cilansetron)、イタセトロン (itasetron)、インディセトロン (indisetron)、ドラセトロン (dolasetron) 及び (R) -ザコプリド ((R) -zacopride) である。その中でも特に好適な 5-HT₃ 拮抗剤としては、アロセトロン (alose

ron) 及びシランセトロン (cilansetron) が挙げられる。

本発明により提供される前記式 (I) の化合物の代表例としては、後記実施例に掲げるものの他に次のものを挙げることができる。

- 5 3-アミノ-6-ベンジル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン、
 3-アミノ-6-ベンジル-8-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド [4, 3-d]
 - 10 ピリミジン-4-オン、
 3-アミノ-6-ベンゾイル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン、
 3-アミノ-6-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)
 - 15 ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-4-オン、
 3-アミノ-7-ベンジル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-オン、
 - 20 3-アミノ-7-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-オン、
 3-アミノ-5-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
 - 25 3-アミノ-6-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
 3-アミノ-7-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
 3-アミノ-8-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)

ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-フルオロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

5 3-アミノ-7-フルオロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-ブロモ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-7-ブロモ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

10 3-アミノ-5-メトキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-メトキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

15 3-アミノ-6-シクロヘキシル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 7-トリフロロメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-ベンジル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

20 3-アミノ-6-フェネチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-プロピル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

25 3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 7, 8-ジヒドロ-3H, 6H-チオピラノ [3, 2-d] ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 7, 8-ジヒドロ-3H, 5H-チオピラノ [4, 3-d] ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-6, 6-ジオキソ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 7, 8-ジヒドロ-3H, 5H-チオピラノ [4, 3-d] ピリジン

ー4-オン、

3-アミノ-6-オキソ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-7, 8-ジヒドロ-3H, 5H-チオピラノ [4, 3-d] ピリジン-4-オン、

5 3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 8-ジヒドロ-3H, 6H-チオピラノ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-7, 8-ジヒドロ-3H, 5H-ピラノ [4, 3-d] ピリミジン-4-オン、

10 3-アミノ-4-オキソ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリノン-6-カルボン酸、

3-アミノ-4-オキソ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリノン-6-カルボン酸エチル、

3-アミノ-4-オキソ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリノン-6-カルボニトリル、

15 3-アミノ-4-オキソ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリノン-7-カルボニトリル、

3, 6-ジアミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

20 3-アミノ-6-メチルアミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6, 6-ジメチルアミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-ニトロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

25 3-アミノ-6-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6-ジヒドロ-3H, 7H-シクロペンタ [d] ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-6-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6-ジヒドロ-3H, 7H-シクロペンタ [d] ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-6-ヒドロキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-

イル) ブチル] - 5, 6-ジヒドロ-3H, 7H-シクロペンタ [c] ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-5-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] - 5, 6-ジヒドロ-3H, 7H-シクロペンタ [d] ピリミジン-4-オン、

5 3-アミノ-6-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H, 9H-シクロヘプタ [d] ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-6-フェニル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] - 5, 6-ジヒドロ-3H, 7H-シクロペンタ [d] ピリミジン-4-オン、

10

3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] - 3H, 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] - 3H, 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-4-オン、

15 3-アミノ-6-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] - 3H, 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-6-エチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] - 3H, 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-4-オン、

20 3-アミノ-6, 7-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] - 3H, 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-4-オン、

3, 5-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3, 7-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

25 3, 8-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-メチル-2-[4-[4-(5-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-メチル-2-[4-[4-(6-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル]

- ル] ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
 3-メチル-2-[4-[4-(7-メチルキノリン-2-イル) ピペラジーン-1-イル] ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
 2-[4-[4-(6-ブロモキノリン-2-イル) ピペラジーン-1-イル] ブチル]
 5 - 3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
 2-[4-[4-(6-クロロキノリン-2-イル) ピペラジーン-1-イル] ブチル]
 - 3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
 2-[4-[4-(6-ヒドロキシキノリン-2-イル) ピペラジーン-1-イル] ブチ
 ル] - 3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
 10 2-[4-[4-(3-ヒドロキシキノリン-2-イル) ピペラジーン-1-イル] ブチ
 ル] - 3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
 6-メトキシ-3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イル) ピペラジーン-1-イル]
 (ル) ブチル] - 3H-キナゾリン-4-オン、
 6-メトキシ-3-メチル-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペ
 15 ラジーン-1-イル] ブチル] - 3H-キナゾリン-4-オン、
 2-[4-[4-(4-クロロキノリン-2-イル) ピペラジーン-1-イル] ブチル]
 - 6-メトキシ-3-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、
 3-エチル-6-メトキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イル) ピペラジーン-1-イル]
 (ル) ブチル] - 3H-キナゾリン-4-オン、
 20 3, 6-ジメチル-2-[3-(4-キノリン-2-イル) ピペラジーン-1-イル] プロ
 ピルチオ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
 3-エチル-6-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イル) ピペラジーン-1-イル]
 プロピルチオ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
 3-エチル-6-メチル-2-[3-[4-(5-メチルキノリン-2-イル) ピペラ
 25 ジーン-1-イル] プロピルチオ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-
 4-オン、
 2-[3-[4-(4-クロロキノリン-2-イル) ピペラジーン-1-イル] プロピル
 チオ] - 3, 6-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オ
 ン、

- 3, 6-ジメチル-2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 3, 6-ジメチル-2-[3-(4-キノリン-2-イル) プロピルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 5 3, 6-ジメチル-2-[3-(4-キノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-[3-[4-(4-クロロキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチルアミノ]-3, 6-ジメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 10 3, 6-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-[4-[4-(4-クロロキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル]-3-エチル-6-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、
- 3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ペンチル]-3H-キナゾリン-4-オン、
- 15 6-メトキシ-3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-3H-キナゾリン-4-オン、
- 3-エチル-6-メトキシ-2-[3-(4-キノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチルチオ]-3H-キナゾリン-4-オン、
- 20 3-ベンジル-2-[3-(4-キノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチルアミノ]-3H-キナゾリン-4-オン、
- 6, 7-ジクロロ-3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチルアミノ]-3H-キナゾリン-4-オン、
- 3, 5, 6-トリメチル-2-[3-(4-キノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチルアミノ]-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オン、
- 25 3-エチル-5, 6-ジメチル-2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチルチオ]-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オン、
- 2-[4-(4-ベンゾチアゾール-2-イル) ピペラジン-1-イル] ペンチル]-3

ーメチルー 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

2-[4-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)ペンチル]-3

ーエチルー 6-メチルー 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)ブチルチオ]-

5 3-エチルー 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

2-[4-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-6-

クロロ-3-メチルー 3H-キナゾリン-4-オン、

2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)ブチルチオ]-

3-メチルー 3H-キナゾリン-4-オン、など。

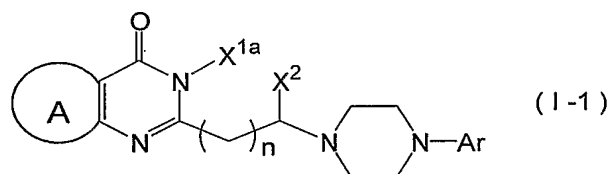
10 本発明により提供される式(I)の化合物、及び本発明に従うIBSの治療方法において使用される化合物は、また、場合により塩の形態で存在することができ、その塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩；酢酸、蔞酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩等が挙げられ、中でも製薬学的に許容されうる塩が好ましい。

15

本発明によれば、前記式(I)の化合物は、 X^1 及びYの種類に応じて、例えば、以下の(a)～(e)に述べるいずれかの方法によって製造することができる。

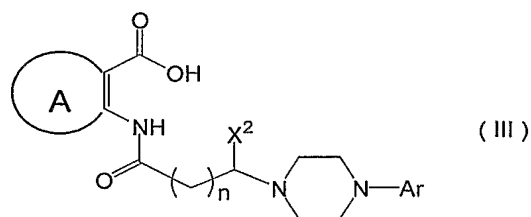
方法(a): X^1 がアミノ基、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換もしくは未置換のフェニル基を表し、Yが直接結合である場合の式(I)の化合物、すなわち、下

20 記式

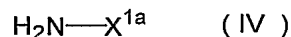


式中、A環、n、 X^2 及びArは前記の意味を有し、 X^{1a} はアミノ基、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換もしくは未置換のフェニル基を表す、

25 で示されるピリミジン誘導体は、例えば、式

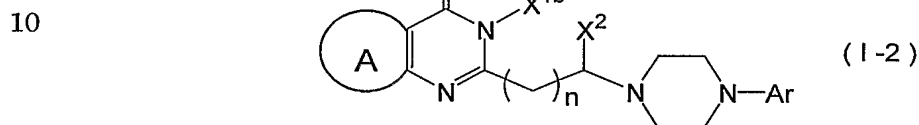


式中、A環、n、X²及びArは前記の意味を有する、
の化合物を無水酢酸で処理した後、反応生成物を単離することなく、続いて式



5 式中、X^{1a}は前記の意味を有する、
の化合物と反応させることにより製造することができる。

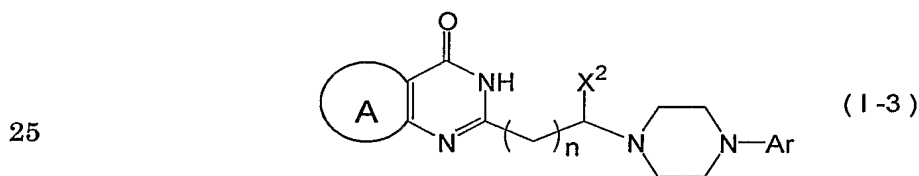
方法(b): X¹が低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は低級アルキリデンアミノ基を表し、Yが直接結合である場合の式(I)の化合物、すなわち、下記式



式中、A環、n、X²及びArは前記の意味を有し、X^{1b}は低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は低級アルキリデンアミノ基を表す、

15 で示されるピリミジン誘導体は、例えば、方法(a)によって製造される式(I-1)の化合物においてX^{1a}がアミノ基を表す場合の化合物をN-アルキル化、N,N-ジアルキル化もしくはN-アルキリデン化するか、又は生成する式(I-2)の化合物においてX^{1b}が低級アルキルアミノ基を表す場合の化合物をさらにN-アルキル化ことにより製造することができる。

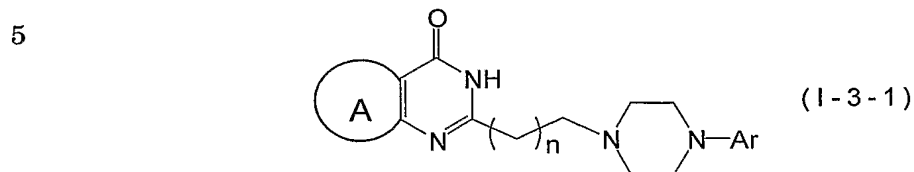
20 方法(c): X¹が水素原子を表し、Yが直接結合である場合の式(I)の化合物、すなわち、下記式



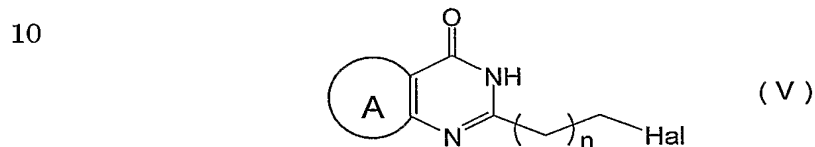
式中、A環、n、X²及びArは前記の意味を有する、
で示されるピリミジン誘導体は、例えば、方法(a)によって製造される式(I-1)の

化合物において X^1 がアミノ基を表す場合の化合物を、亜硝酸ナトリウムで処理することにより製造することができる。

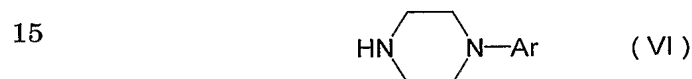
別法(c-1): 上記方法(c)における式(I-3)において X^2 が水素原子を表す場合の化合物、すなわち、下記式



式中、A環、n及びArは前記の意味を有する、
で示されるピリミジン誘導体は、式

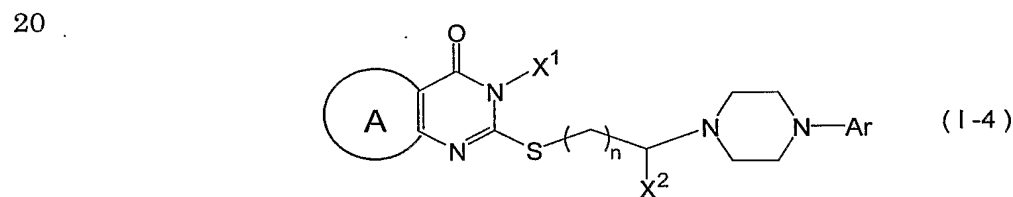


式中、A環及びnは前記の意味を有し、Halはハロゲン原子を表す、
の化合物を式



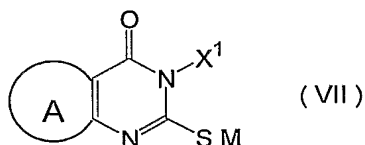
式中、Arは前記の意味を有する、
の化合物と反応させることにより製造することもできる。

方法(d): Yがイオウ原子を表す場合の式(I)の化合物、すなわち、下記式



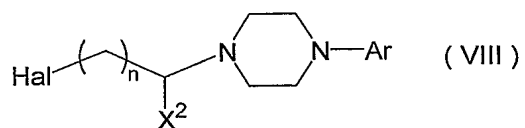
式中、A環、 X^1 、n、 X^2 及びArは前記の意味を有する、

25 で示されるピリミジン誘導体は、例えば、式



式中、A環及び X^1 は前記の意味を有し、Mはアルカリ金属又はアルカリ土類金属

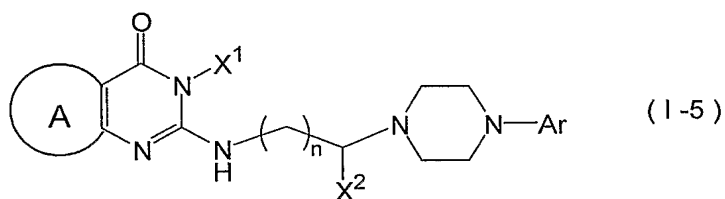
を表し、SMはイオウ原子が当該金属塩となっていることを表す、
の化合物を式



5

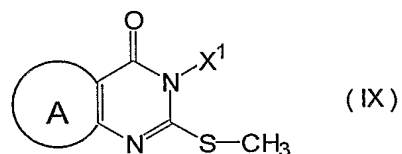
式中、 n 、 X^2 、 Ar 及び Hal は前記の意味を有する、
の化合物と反応させることにより製造することができる。

方法 (e) : Y が窒素原子を表す場合の式 (I) の化合物、すなわち下記式



10

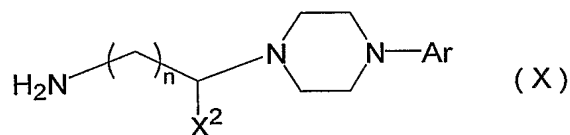
式中、 A 環、 X^1 、 n 、 X^2 及び Ar は前記の意味を有する、
で示されるピリミジン誘導体は、例えば、式



15

式中、 A 環及び X^1 は前記の意味を有する、

20 の化合物を式



25

式中、 n 、 X^2 及び Ar は前記の意味を有する、
の化合物と反応させることにより製造することができる。

前記方法 (a) における式 (III) の化合物の無水酢酸による処理は、一般に、式 (III) の化合物 1 モルあたり無水酢酸を 1 ~ 10 モル、好ましくは 1.3 ~ 5 モル程度用いて、

不活性有機溶媒、例えば、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類等の中で、0℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度で行うことができる。

- 5 次いで反応混合物に式(IV)の化合物を加えて、0℃乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度で反応させることにより、目的とする式(I-1)の化合物を得ることができる。

式(III)の化合物に対する式(IV)の化合物の使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式(III)の化合物1モルあたり、式(IV)の化合物を、残存する無水酢酸のモル数、すなわち、使用した無水酢酸のモル数から式(III)の化合物のモル数を減じた
10 モル数に加えて、少なくとも1モル、好ましくは1.2～10モル、さらに好ましくは1.3～5モルの範囲内で用いることが好ましい。

前記方法(b)における式(I-1)の化合物のN-アルキル化反応は、ハロゲン化アルキル等を用いた求核置換反応、アルデヒド類等を用いた還元的アルキル化反応等により、また、N-アルキリデン化反応は、アルデヒド類等を用いた脱水反応等により行うことができる。それらの反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えば、N，N-ジメチルホルム
15 アミド、N，N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類等の中で、0℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度で行うことができる。

20 式(I-1)の化合物に対するN-アルキル化又はN-アルキリデン化に用いられるハロゲン化アルキルやアルデヒド類等のアルキル化剤又はアルキリデン化剤の使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式(I-1)において X^{1a} がアミノ基を表す場合の化合物を式(I-2)において X^{1b} が低級アルキルアミノ基又は低級アルキリデンアミノ基を表す場合の化合物に導く場合、或いは式(I-2)において X^{1b} が低級アルキル
25 アミノ基を表す場合の化合物を式(I-2)において X^{1b} がジ低級アルキルアミノ基(ここで、低級アルキル基は同一もしくはそれぞれ異なってもよい)を表す場合の化合物に導く場合には、式(I-1)において X^{1a} がアミノ基を表す場合の化合物又は式(I-2)において X^{1b} が低級アルキルアミノ基を表す場合の化合物1モルあたり少なくとも1モル、好ましくは1.2～10モル、さらに好ましくは1.3～5モルの範囲内で用いる

ことができる。また、式 (I-1) において X^{1a} がアミノ基を表す場合の化合物を式 (I-2) において X^{1b} が同一の低級アルキル基からなるジ低級アルキルアミノ基を表す場合の化合物に導く場合には、式 (I-1) において X^{1a} がアミノ基を表す場合の化合物 1 モルあたり少なくとも 2 モル、好ましくは 2.2 ~ 10 モル、さらに好ましくは 3 ~ 5 モルの範囲内で用いることができる。

前記方法 (c) における、式 (I-1) において X^{1a} がアミノ基を表す場合の化合物を亜硝酸ナトリウムで処理する反応は、一般に、酢酸及び水の混合溶媒中にて、0℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度で行うことができる。

10 式 (I-1) において X^{1a} がアミノ基を表す場合の化合物に対する亜硝酸ナトリウムの使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式 (I-1) において X^{1a} がアミノ基を表す場合の化合物 1 モルあたり、亜硝酸ナトリウムを少なくとも 1 モル、好ましくは 1.5 ~ 10 モル、さらに好ましくは 2 ~ 5 モルの範囲内で用いることができる。

前記別法 (c-1) における式 (V) の化合物と式 (VI) の化合物との反応は、一般に、
15 不活性有機溶媒中、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；アセトン、ジエチルケトン等のケトン類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等の中で、必要に応じて、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムブトキシド、炭酸カリウム、水酸化カリウム等のアルカリ類、又はトリエチルアミン、2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン等の有機塩基類の存在下に、-20℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは 0℃乃至 60℃
20 の範囲内の温度で行うことができる。

式 (V) の化合物に対する式 (VI) の化合物の使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式 (V) の化合物 1 モルあたり、式 (VI) の化合物を少なくとも 1 モル、
25 好ましくは 1.05 ~ 4 モル、更に好ましくは 1.2 ~ 2 モルの範囲内で用いることができる。

また、前記方法 (d) における式 (VII) の化合物と式 (VIII) の化合物との反応は、一般に、不活性有機溶媒中、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；

テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ピリジン等の有機塩基類等の中で、必要に応じて、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムブトキシド、炭酸カリウム、水酸化カリウム等のアルカリ類、又はトリエチルアミン、2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン等の有機塩基類の存在下に、-20℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは0℃乃至60℃の範囲内の温度で行うことができる。

式(VII)の化合物に対する式(VIII)の化合物の使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式(VII)の化合物1モルあたり、式(VIII)の化合物を少なくとも1モル、好ましくは1.1～5モル、さらに好ましくは1.2～2モルの範囲内で用いることができる。また、上記アルカリ類又は有機塩基類は式(VII)の化合物1モルあたり1.2～10モルの範囲内で用いるのが適当である。

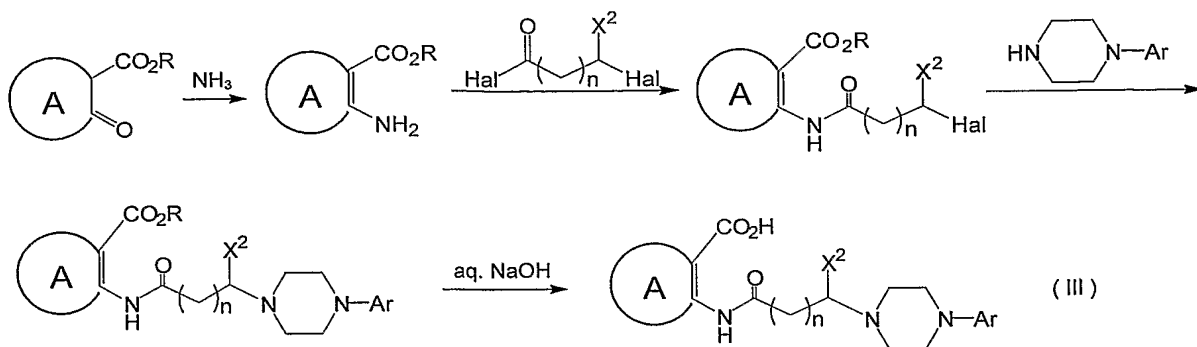
さらに、前記方法(e)における式(IX)の化合物と式(X)の化合物との反応は、一般に、ピリジン中にて、反応混合物の還流温度に加熱することにより行うことができる。

式(IX)の化合物に対する式(X)の化合物の使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式(IX)の化合物1モルあたり、式(X)の化合物を少なくとも1モル、好ましくは1.1～5モル、さらに好ましくは1.2～2モルの範囲内で用いることができる。

かくして、本発明が目的とする前記式(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)又は(I-5)の化合物、すなわち、式(I)の化合物が生成する。

前記方法(a)において、出発原料として使用される前記式(III)の化合物は、それ自体既知の合成方法、例えば、下記反応式1に示すルートに従って容易に合成することができる。なお、反応式1における反応条件等の詳細については、後記実施例7-1のステップ7-1-A～Dを参照されたい。

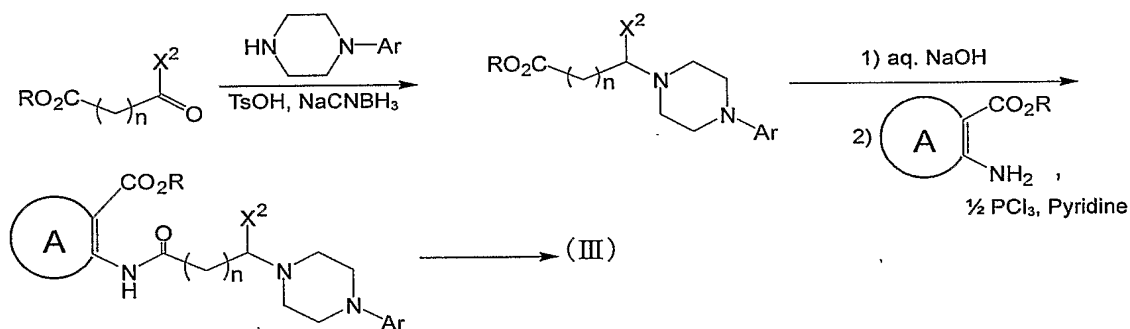
反応式 1 :



上記各式中、A環、n、X²、Ar、Hal及びRは前記の意味を有し、Rは低級アルキル基を表す。

前記方法（a）において、出発原料として使用される前記式（Ⅲ）の化合物は、また、下記反応式 2 に示すルートに従っても合成することができる。なお、反応式 2 における反応条件等の詳細は、後記実施例 7－14 を参照されたい。

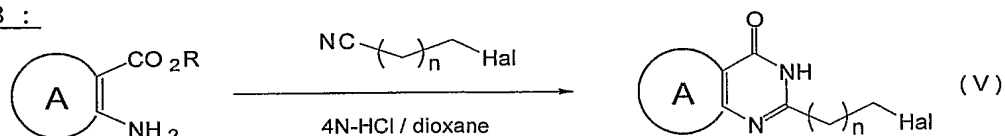
反応式 2 :



上記各式中、A環、n、X²、Ar及びRは前記の意味を有する。

前記別法（c-1）において、出発原料として使用される前記式（V）の化合物は、それ自体既知の合成方法に準じて、例えば、下記反応式3に示すルートに従って合成することができる。なお、反応式3における反応条件等の詳細については、後記実施例3-1のステップ3-1-Aを参照されたい。

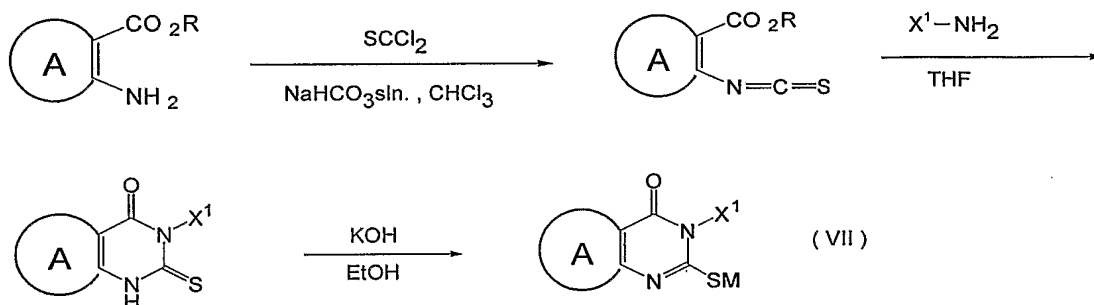
反応式 3 :



上記各式中、A環、n、Hal及びRは前記の意味を有する。

前記方法（d）において、出発原料として使用される前記式（VII）の化合物は、それ自体既知の合成方法に準じて、例えば、参考文献J. Med. Chem., 40, 574-585（1997）に記載の方法に準じて、下記反応式4に示すルートに従って合成することができる。

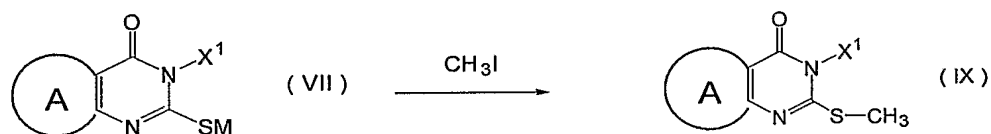
反応式4：



上記各式中、A環、X¹、R及びMは前記の意味を有する。

前記方法（e）において、出発原料として使用される前記式（IX）の化合物は、例えば、下記反応式5に示すルートに従い、前記式（VII）の化合物をメチル化することにより合成することができる。なお、反応式における反応条件等の詳細については、後記実施例7-29のステップ7-29-Aを参照されたい。

反応式5：



上記各式中、A環、X¹及びMは前記の意味を有する。

以上に述べた方法に従い製造される本発明の式（I）の化合物は、それ自体既知の手段、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の方法により、反応混合物から単離、精製することができる。

また、本発明に従う I B S の治療方法において使用される前記式 (II) の化合物は、そのほとんどが文献 (例えば、J. Med. Chem., 42, 4362-4379 (1999) など) に記載された既知の化合物であるが、たとえ新規な化合物であったとしても、文献等に記載の合成方法又は後記製造例に従って容易に合成することができる。

5

本発明の式 (I) で示されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩は、5-HT_{1A} 作動作用及び 5-HT₃ 拮抗作用の両作用を併有しており、ヒト、その他の哺乳動物において 5-HT_{1A} 及び/又は 5-HT₃ 受容体が関与する各種の疾患、例えば、I B S、機能性胃腸症 (FD)、不安、腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、うつ病、前立腺癌、
10 統合失調症、頻尿、精神分裂病、過活動性膀胱症候群、精神病、下部尿路症、老人性痴呆症、前立腺肥大症に伴う排尿障害、アルツハイマー病、間質性膀胱炎、嗜癖/禁断症状、慢性前立腺炎、認知障害、急性脳卒中から生じる虚血、ハンチントン病、一過性脳虚血発作、パーキンソン病、頭部又は脊髄の外傷、筋萎縮性側索硬化症、胎仔低酸素症、A I D S 痴呆症、非潰瘍性消化不良、網膜疾患などの慢性神経変性疾患、逆流性食道炎、アルコール又はコカインに対する嗜癖、刺激反応性腸症候群、錐体外路障害、無呼吸又は無呼吸
15 症、パニック症候群、震戦、短期記憶障害、悪心又は嘔吐、アルコール中毒症、癲癇、ニコチン依存症、睡眠障害、薬物嗜癖、疼痛、摂食障害、性的機能不全、外傷性ストレス症、肥満、幼少期自閉症、せき、神経の圧迫による症候群、筋膜症候群、ニューロパシー、テンドミオシス (tendomyosis)、疼痛性ジストロフィー、テンディノーシス (tendinosis)、興奮症状 (agitation)、挿入テンドパシー (tendopathy)、攻撃性 (hostility)、滑液包疾患、強迫性障害、関節周囲症 (periarthropathy)、知能促進 (cognition enhancement)、筋内の過負荷症候群、月経前緊張症候群、自律神経失調症、本態性高血圧症、心身症、痙攣、消化性潰瘍、躁病、胃炎、片頭痛、半月損傷、慢性多発性関節炎、関節症外傷、傍
20 腫瘍性症状、局所離断性骨軟骨炎、腫瘍誘導性炎症性疾患、骨壊死、白濁性滲出、関節軟骨腫症、膠原病、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、感染後関節炎、成人呼吸困難症候群 (ARDS)、血清反応陰性脊髄関節炎、気管支炎、脈管炎、じん肺、サルコイドーシス関節症、喉頭痙攣、肺脈管炎、肺肉芽腫、外因性アレルギー性肺炎、慢性疲労症候群、接触性アレルギー、緑内障等の治療、処置等のために有効であり、この中でも、5-HT_{1A} 作動作

用及び5-HT₃拮抗作用の両作用を作用させることが有効となる疾患、例えば、IBS、FD、逆流性食道炎、不安、心身症、嘔吐、疼痛、腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、頻尿等の治療、処置において特に有用である。

本発明により提供される式(I)の化合物及び本発明に従うIBSの治療方法において
5 使用される式(II)の化合物がもつ5-HT_{1A}作動作用及び5-HT₃拮抗作用は、以下に述べる実験によって示すことができる。

(1) ヒト5-HT_{1A}受容体に対する化合物の親和性の測定 (in vitro):

ヒト5-HT_{1A}受容体を発現させたCHO細胞膜標本(パッカードバイオサイエンス社(Packard Bioscience)より購入)0.25mL(約50ユニット)を24.75mLのインキュベーションバッファーA液(50mmol/LのTris-塩酸、10mmol/Lの硫酸マグネシウム、0.5mmol/LのEDTA及び0.1%アスコルビン酸の混合物の水溶液を、1N-水酸化ナトリウム水溶液を用いて27℃においてpH7.4に調整したもの)に加え、膜標本懸濁液A液とした。また、各被検化合物を270μmol/LのDMSO溶液とした後、インキュベーションバッファー
10 A液を用いて所定の濃度まで希釈し、化合物溶液とした。

ポリプロピレン製チューブに、[³H]8-OH-DPAT(8-ハイドロキシ-2-(ジ-n-プロピルアミノ)テトラリン;第一化学薬品株式会社より購入)のインキュベーションバッファーA溶液20μL(ただし、反応混合物中の[³H]8-OH-DPATの濃度が0.25nmol/Lとなるように、[³H]8-OH-DPATの濃度を調整)及び20μLの化合物溶液を入れ、さらに膜標本懸濁液A液500μLを加えて、27℃で
20 60分間インキュベーションした。Brandel cell harvesterを用いて、インキュベーションバッファーA液に0.3%濃度となるようにポリエチレンイミンを加えた溶液に前もって浸しておいたGF/Cフィルターで急速にフィルトレーションすることにより反応を停止させた後、4℃に冷却した50mmol/LのTris-塩酸
25 約5mLを用いてフィルターを洗浄し、再度、同様の操作によりフィルターを洗浄した。

フィルターに残存する放射活性を液体シンチレーションカウンター(Aloka社製、LSC-5100)で測定した。0.25nmol/Lの濃度における[³H]8-OH-DPATの5-HT_{1A}受容体への結合に対する各被検化合物の抑制率(%),すなわち、5-HT_{1A}受容体に対する各被検化合物の親和性は以下の式により算出することができ

る。なお、非特異結合の割合は $10 \mu\text{mol/L}$ の濃度の 8-OH-DPAT を用いた場合の放射活性を測定することにより算出し、それをもって各被検化合物の測定値を修正した。

$$5 \quad \left[1 - \frac{\text{各被検化合物を用いた場合の放射活性}}{\text{対照実験における放射活性}} \times 100 \right]$$

(2) ヒト 5-HT_3 受容体に対する化合物の親和性の測定 (in vitro):

10 ヒト 5-HT_3 受容体を発現させた HEK-293 細胞膜標本 (バイオリンクス株式会社より購入) 0.05 mL (約 50 マイクロアッセイ) を 24.95 mL のインキュベーションバッファー B 液 (50 mmol/L の Tris -塩酸、 5 mmol/L の塩化マグネシウム及び 1 mmol/L の EDTA の混合物の水溶液を 1 N -水酸化ナトリウム水溶液を用いて 25°C において $\text{pH } 7.5$ に調整したもの) に加えてホモジナイズし、膜標本懸濁液 B 液とした。また、各被検化合物を $270 \mu\text{mol/L}$ の DMSO 溶液とした後、

15 インキュベーションバッファー B 液を用いて所定の濃度まで希釈し、化合物溶液とした。

ポリプロピレン製チューブに、 $[^3\text{H}] \text{BRL-43694}$ (第一化学薬品株式会社より購入) のインキュベーションバッファー B 溶液 $20 \mu\text{L}$ (ただし、反応混合物中の $[^3\text{H}] \text{BRL-43694}$ の濃度が 0.5 nmol/L となるように、 $[^3\text{H}] \text{BRL-43694}$ の濃度をあらかじめ調整する。) 及び $20 \mu\text{L}$ の化合物溶液を入れ、さらに膜標本懸濁液

20 B 液 $500 \mu\text{L}$ を加えて、 25°C で 60 分間インキュベーションした。Brandel cell harvester を用いて、インキュベーションバッファー B 液に 0.5% 濃度となるようにポリエチレンイミンを加えた溶液に前もって浸しておいた GF/B フィルターで急速にフィルトレーションすることにより反応を停止させた後、 4°C に冷却した 50 mmol/L の Tris -塩酸約 5 mL を用いてフィルターを洗浄し、再度、同様の操

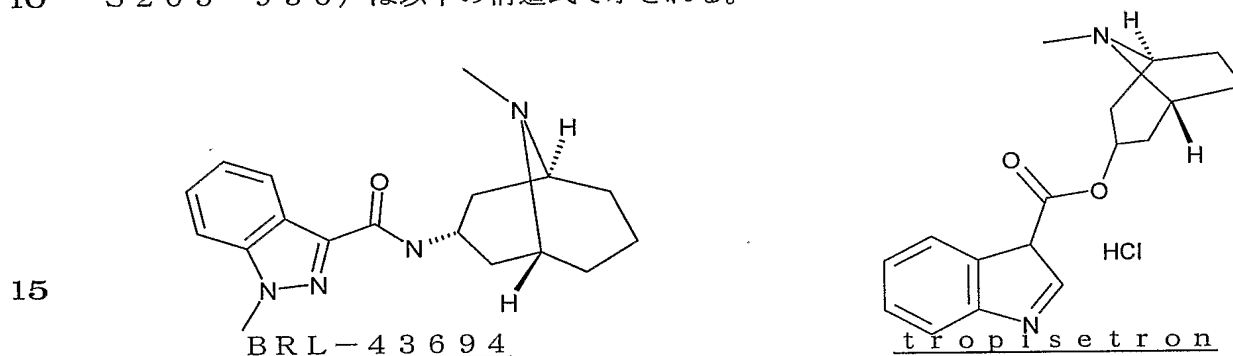
25 作によりフィルターを洗浄した。

フィルターに残存する放射活性を液体シンチレーションカウンター (Aloka 社製、LSC-5100) で測定した。 0.5 nmol/L の濃度における $[^3\text{H}] \text{BRL-43694}$ の 5-HT_3 受容体への結合に対する各被検化合物の抑制率 (%), すなわち、 5-HT_3 受容体に対する各被検化合物の親和性は以下の式により算出することができる。

なお、非特異結合の割合は $10\mu\text{mol/L}$ の濃度のトロピセトロン (tropisetron: ICS205-930) を用いた場合の放射活性を測定することにより算出し、それをもって各被検化合物の測定値を修正した。

$$5 \quad \left[1 - \frac{\text{各被検化合物を用いた場合の放射活性}}{\text{対照実験における放射活性}} \times 100 \right]$$

5-HT_{1A}受容体及び5-HT₃受容体に対する、 100nmol/L の濃度における各被検化合物の親和性を下記表A-1及びA-2に示す。なお、5-HT₃受容体に対する化合物の親和性の測定に用いたBRL-43694及びtropisetron (ICS205-930) は以下の構造式で示される。



表A-1

化合物	各受容体結合に対する 10^{-7}M での抑制率 (%)	
	5-HT _{1A}	5-HT ₃
実施例 1-1	94.5	94.0
実施例 1-4	96.6	93.2
実施例 1-5	85.0	82.6
実施例 1-14	99.8	95.9
実施例 1-24	95.7	79.6
実施例 1-31	97.9	92.4
実施例 1-33	94.0	94.2
実施例 1-59	100.3	50.0
実施例 2-1	60.8	52.6
実施例 2-12	41.9	34.6
実施例 2-14	57.7	51.9
実施例 2-20	81.6	52.8
実施例 3-1	77.0	96.9
実施例 3-16	92.5	74.3

实施例 4-1	100.7	81.2
实施例 4-3	98.2	83.6
实施例 4-4	98.7	78.6
实施例 4-18	98.0	50.9
实施例 4-20	94.3	87.8
实施例 4-22	58.2	93.9
实施例 4-23	97.0	79.3
实施例 4-25	99.4	43.3
实施例 4-28	97.6	45.1
实施例 4-35	98.0	96.9
实施例 4-36	90.4	87.7
实施例 4-42	95.8	58.5
实施例 4-56	96.9	50.2
实施例 4-60	96.9	91.5
实施例 4-61	96.8	88.7
实施例 4-70	96.1	92.5
实施例 5-1	74.0	94.8
实施例 5-3	76.0	74.5
实施例 5-8	54.5	85.5
实施例 6-2	92.4	39.3
实施例 7-1	97.5	94.2
实施例 7-2	93.3	94.5
实施例 7-3	85.8	84.7
实施例 7-4	85.0	61.2
实施例 7-5	53.0	6.3
实施例 7-6	97.4	93.8
实施例 7-7	96.9	95.0
实施例 7-8	93.4	78.8
实施例 7-9	91.0	32.0
实施例 7-10	16.1	7.1
实施例 7-11	45.0	24.7
实施例 7-12	96.0	93.2
实施例 7-13	90.2	93.6
实施例 7-14	77.8	16.7
实施例 7-15	62.1	35.0
实施例 7-16	72.2	66.8
实施例 7-17	50.6	1.9
实施例 7-18	93.1	68.8
实施例 7-19	85.0	7.4

実施例 7-20	101.2	92.9
実施例 7-21	97.4	95.0
実施例 7-22	82.4	5.3
実施例 7-23	77.0	74.8
実施例 7-24	78.3	30.0
実施例 7-25	97.5	99.7
実施例 7-26	85.2	71.6
実施例 7-27	87.0	90.2
実施例 7-28	74.7	87.3
実施例 7-29	80.8	93.6
実施例 7-30	73.5	92.4

表 A-2

化合物	各受容体結合に対する 10^{-7} Mでの抑制率 (%)	
	5-HT _{1A}	5-HT ₃
製造例 1	86.7	80.8
製造例 4	72.4	65.6
製造例 6	90.1	97.5
製造例 8	78.3	93.3
製造例 10	98.5	73.8
製造例 16	61.1	99.2
製造例 17	83.6	82.9
製造例 23	83.2	85.8
製造例 25	83.2	65.5
製造例 28	23.9	92.5
製造例 30	92.8	93.4
製造例 32	91.7	94.4
製造例 37	57.3	70.2
製造例 38	94.8	93.1
製造例 40	42.9	99.3
製造例 47	90.6	93.6
製造例 49	88.7	96.3
製造例 52	84.1	97.0
製造例 57	88.9	96.5
製造例 61	25.3	94.1
製造例 63	80.4	96.8
製造例 71	94.8	42.2
製造例 72	96.7	99.8

製造例 7 3	9 8 . 3	9 9 . 3
製造例 7 4	9 4 . 6	9 8 . 9
製造例 7 6	9 6 . 6	9 4 . 4
製造例 7 7	9 8 . 9	9 7 . 9
製造例 8 1	9 5 . 8	7 4 . 4
製造例 8 2	9 9 . 3	9 0 . 3
製造例 8 5	9 9 . 9	9 8 . 9
製造例 8 7	9 6 . 4	9 6 . 9
製造例 8 9	9 2 . 1	8 3 . 5
製造例 9 8	8 8 . 2	6 0 . 8
製造例 1 0 2	9 5 . 4	9 8 . 9
製造例 1 0 3	9 1 . 4	9 9 . 5
製造例 1 0 4	8 5 . 5	9 9 . 3
製造例 1 0 5	7 2 . 7	9 6 . 4
製造例 1 0 6	1 0 0 . 7	9 8 . 3
製造例 1 0 7	9 8 . 5	9 5 . 9
製造例 1 0 8	9 0 . 6	1 0 0 . 1
製造例 1 0 9	7 5 . 4	9 2 . 5
製造例 1 1 0	9 8 . 9	9 7 . 9
製造例 1 1 1	4 8 . 0	9 5 . 5
製造例 1 1 2	5 3 . 9	9 8 . 8
製造例 1 1 3	5 6 . 4	8 2 . 4
製造例 1 1 4	1 6 . 7	9 1 . 0
製造例 1 1 5	8 2 . 0	7 4 . 3
製造例 1 1 6	7 0 . 6	2 5 . 6
製造例 1 1 7	5 7 . 7	1 0 . 6
製造例 1 1 8	7 6 . 0	8 4 . 9
製造例 1 1 9	3 3 . 7	7 1 . 9
製造例 1 2 0	8 1 . 0	9 9 . 4
製造例 1 2 1	6 9 . 3	8 5 . 6

(3) ラットに対する 5-HT_{1A}受容体作動作用の測定 (in vivo):

7 週齢の SD 系雄性ラットを 1 群あたり 4 ～ 5 匹に分けた。これを実験環境に 2 度馴化させ、2 度目の馴化の 1 週間後に透明なプラスチックケースに入れ、被検化合物 1 0 m g / k g (1 N-塩酸に溶解した後、適量の生理食塩液にて希釈したもの) を腹腔内投与した。化合物の投与直前並びに投与後 5、1 0、2 0 及び 3 0 分後に、lower lip retraction (LLR) 及び flat body posture (FBP) に

についての行動観察を行い、これを４段階（０：無反応、１：微反応、２：中程度反応、３：最大反応）で評価した。そして、各測定ポイントにおける各群の評価の最大値を求めた。その結果を下記表Ｂ－１及びＢ－２に示す。

表Ｂ－１

化合物	ラットに対する５-HT _{1A} 受容体作動作用	
	LLR	FBP
実施例４－１	１．５	１．８
実施例４－３	１．８	１．８
実施例４－４	２．８	２．６
実施例４－１８	２．２	２．８
実施例４－２５	０．８	１．０
実施例７－１	２．２	１．８
実施例７－２	０．２	０．４
実施例７－６	２．４	２．０
実施例７－７	２．２	２．２
実施例７－２０	１．６	１．８

5

表Ｂ－２

化合物	ラットに対する５-HT _{1A} 受容体作動作用	
	LLR	FBP
製造例６	２．８	２．４
製造例８	２．０	０．８
製造例３４	３．０	２．８
製造例４９	２．２	１．８
製造例７２	３．０	３．０
製造例７３	２．４	２．２
製造例１０２	３．０	３．０
製造例１０３	３．０	０．４
製造例１０４	１．６	０．２
製造例１０７	２．８	３．０
製造例１０８	２．４	０．４

（４）ラットに対する５-HT₃受容体拮抗作用の測定（*in vivo*）：

270～410gのSD系雄性ラットの腹腔内にウレタン1.25g/kg（蒸留水に溶解したもの）を投与して麻酔した後、左頸動脈に血圧測定及び心拍数測定用、右頸静脈に

10

化合物投与用のカテーテルをそれぞれ挿入した。血圧及び心拍数が安定した後、5-ヒドロキシトリプタミン クレアチニン サルフェート（以下、セロトニンという。） $300 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内に急速に投与し、一過性に発現する徐脈反応（BC1）を観察した。次に、セロトニン投与後に再び血圧及び心拍数が安定したところで、被検化合物を静脈内に

5 投与し、投与10分後に再びセロトニン $300 \mu\text{g}/\text{kg}$ を急速静脈内投与した際に発現する一過性の徐脈（BC2）を観察した。各被検化合物の徐脈発現抑制率、すなわち、BJ反射抑制率は以下の式により算出することができる。

10

$$\left(\frac{\text{BC1} - \text{BC2}}{\text{BC1}} \times 100 \right)$$

各被検化合物の徐脈発現抑制率を下記表C-1及びC-2に示す。

表C-1

化合物	投与量 (mg/kg)	徐脈抑制率 (%)
実施例 4-1	0.1	70.4
実施例 4-3	1.0	90.1
実施例 4-4	0.1	68.7
実施例 4-18	0.1	35.6
実施例 4-25	0.1	49.1
実施例 7-1	0.1	90.3
実施例 7-6	0.01	58.5
実施例 7-7	1.0	85.4
実施例 7-20	0.01	64.7

表C-2

化合物	投与量 (mg/kg)	徐脈抑制率 (%)
製造例 34	1.0	92.0
製造例 35	1.0	94.6
製造例 38	1.0	82.9
製造例 46	1.0	94.4
製造例 47	1.0	89.9
製造例 49	1.0	96.8
製造例 50	1.0	86.8
製造例 72	0.3	72.5
製造例 73	0.01	52.2

製造例 9 5	1 . 0	9 6 . 0
製造例 1 0 2	3 . 0	6 1 . 5
製造例 1 0 3	3 . 0	5 7 . 6
製造例 1 0 4	1 0 . 0	4 6 . 1

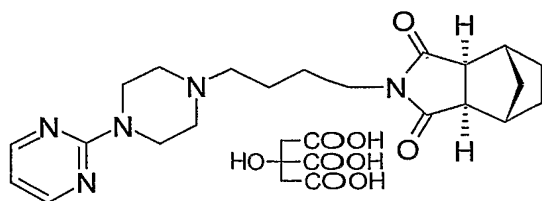
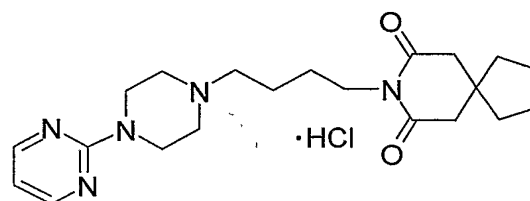
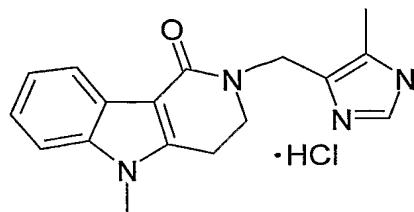
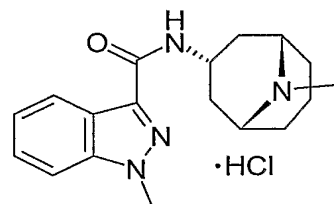
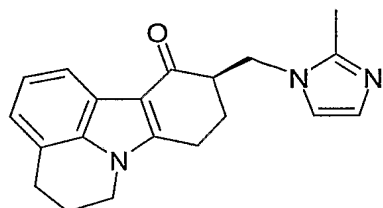
(5) ラットの拘束ストレス下における排便亢進の測定：

6週令のSD系雄性ラットを各群6～8匹に分け、これを実験前日より5連ケージにて個別飼育し、環境に馴化させた。餌および飲料水は実験当日の朝まで自由摂取させた。実験当日、被験化合物を経口にて、また、陽性対照薬溶液（化合物を1N-塩酸に溶解した後、適量の生理食塩液にて希釈したもの）を腹腔内にそれぞれ投与し、その5分後に、軽いエーテル麻酔下にて、前肢を含む上半身をガムテープで固定化することにより拘束ストレスを負荷させた。拘束ストレス負荷は1時間行い、その間に排泄された糞の数を測定した。

- 10 下記表Dに、ストレス排便に対する本願発明の化合物の作用の各群における平均値を、種々の5-HT_{1A}作動薬及び5-HT₃拮抗薬の組合せによる作用の各群における平均値と比較して示す。ここで、生理食塩液を投与して拘束ストレスを負荷しない動物群をNormal群、生理食塩液を投与して拘束ストレスも負荷する動物群をControl群とした。なお、ラットの拘束ストレス下における排便亢進の測定において陽性対照薬として
- 15 用いた各化合物は、以下の構造式で示される。

20

25

t a n d o s p i r o n eb u s p i r o n ea l o s e t r o ng r a n i s e t r o nc i l a n s e t r o n

表D：ストレス排便に対する本願発明の化合物の作用

化合物	投与量	排便数
N o r m a l		1. 7
C o n t r o l		6. 8
実施例4-1 (腹腔内投与)	0. 3 m g / k g	5. 3
	1 m g / k g	4. 3
	3 m g / k g	2. 1
実施例7-1 (経口投与)	1 m g / k g	5. 8
	3 m g / k g	3. 8
	1 0 m g / k g	2. 3
実施例7-6 (経口投与)	1 m g / k g	5. 4
	3 m g / k g	4. 0
	1 0 m g / k g	2. 9
実施例7-20 (経口投与)	1 m g / k g	5. 4
	3 m g / k g	3. 6
	1 0 m g / k g	2. 4
t a n d o s p i r o n e (腹腔内投与)	1 m g / k g	5. 7
	3 m g / k g	4. 3
	1 0 m g / k g	3. 8

buspirone (腹腔内投与)	1 mg / kg	4. 3
alose tron (腹腔内投与)	0. 3 mg / kg	5. 2
	1 mg / kg	4. 1
	3 mg / kg	3. 7
granisetron (腹腔内投与)	0. 3 mg / kg	4. 3
cilan setron (腹腔内投与)	1 mg / kg	4. 0
tandospirone (3 mg / kg) + alose tron (1 mg / kg) (腹腔内投与)		2. 4
tandospirone (3 mg / kg) + granisetron (0. 3 mg / kg) (腹腔内投与)		2. 6
tandospirone (3 mg / kg) + cil an setron (1 mg / kg) (腹腔内投与)		2. 3
buspirone (1 mg / kg) + alose tron (1 mg / kg) (腹腔内投与)		2. 8
buspirone (1 mg / kg) + granisetron (0. 3 mg / kg) (腹腔内投与)		2. 3
buspirone (1 mg / kg) + cil an setron (1 mg / kg) (腹腔内投与)		2. 9

かくして、本発明の式 (I) で表 されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容され
うる塩は、5-HT_{1A}作動作用を有する5-HT₃拮抗剤として、ヒト又はその他の哺乳
動物の治療、処置等のため、経口投与又は非経口投与（例えば、筋注、静注、腹腔内投与、
5 直腸投与、経皮投与など）することができる。また、本発明に従うIBSの治療方法にお
いて、ヒト又はその他の哺乳動物の生体内で5-HT_{1A}作動作用及び5-HT₃拮抗作用
の両作用を協働させるべく、経口投与又は非経口投与（例えば、筋注、静注、腹腔内投与、
直腸投与、経皮投与など）にて、5-HT_{1A}に対する作動作用を併有する5-HT₃拮抗
10 剤を投与するか、又は5-HT_{1A}作動剤及び5-HT₃拮抗剤を同時に、順次にもしくは
間隔において投与することができる。

本発明の化合物及び本発明に従うIBSの治療方法において使用される活性化合物は、

薬剤として用いる場合、その用途に応じて、無毒性の添加剤と共に、固体形態（例えば、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ錠など）、半固体形態（例えば、坐剤、軟膏など）又は液体形態（例えば、注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど）のいずれかの製剤形態に調製して用いることができる。しかし

- 5 て、上記製剤に使用しうる無毒性の添加物としては、例えば、でん粉、ゼラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレングリコール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該薬剤はまた、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

- 15 該薬剤中における本発明の化合物又は本発明に従う I B S の治療方法において使用される活性化合物の含有量は、その剤形に応じて異なるが、一般に、固体及び半固体形態の場合には 0.1 ~ 50 重量% の濃度で、そして液体形態の場合には 0.05 ~ 10 重量% の濃度であることが望ましい。

- 20 本発明の化合物又は本発明に従う I B S の治療方法において使用される活性化合物の投与量は、対象とするヒトをはじめとする温血動物の種類、投与経路、症状の軽重、医師の診断等により広範に変えることができるが、一般には、1 日当たり 0.01 ~ 5 mg / kg、好適には 0.02 ~ 2 mg / kg の範囲内とすることができる。しかし、上記の如く患者の症状の軽重、医師の診断等に応じて、上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上記投与量は 1 日 1 回又は数回に分けて投与することができる。

実施例

以下、実施例及び製剤例により本発明をさらに具体的に説明する。

- 25 実施例 1：前記式 (I) において、 X^1 がアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は低級アルキリデンアミノ基を表し、 Y がイオウ原子を表す場合の化合物の合成

実施例 1-1

ステップ 1-1-A: 無水ピペラジン 4.31 g をエチレングリコール 30 ml に溶解し、

2-クロロキノリン 818 mg を加え、140℃で2時間攪拌した。冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにより抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝2：1）で精製し、2-ピペラジーン-1-イルキノリン 1.09 g (100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.0 Hz , 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz , 8.4 Hz , 1H), 7.26~7.22 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.70 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.01 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H)

Mass, m/e : 213 (M^+), 145 (base)

ステップ1-1-B: 上記ステップ1-1-Aで製造した2-ピペラジーン-1-イルキノリン 853 mg をアセトン 5 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 160 mg を溶解した水溶液 5 ml を加え、さらに、1-ブロモ-3-クロロプロパン 0.5 ml を滴下し、室温で一晩攪拌した。これに、ジエチルエーテルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製し、2-[4-(3-クロロプロピル)ピペラジーン-1-イル]キノリン 1.10 g (95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.4\text{ Hz}$, 8.0 Hz , 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.1 Hz , 8.5 Hz , 1H), 7.22 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.0 Hz , 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.75 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.61 (t, $J=6.5\text{ Hz}$, 2H), 2.63~2.43 (m, 6H), 2.04~1.97 (m, 2H)

Mass, m/e : 289 (M^+), 157 (base)

ステップ1-1-C: エチル 2-アミノ-4,5-ジメチルチオフェン-3-カルボキシレートより製造したポタシウム 3-アミノ-5,6-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-チオレート 80 mg と、上記ステップ1-1-Bで製造した2-[4-(3-クロロプロピル)ピペラジーン-1-イル]キノリ

ン104mg及びエタノール5mlの混合物を4.5時間加熱還流した。冷後、クロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：1）で精製し、3-アミノ-5,6-ジメチル-2-[3-(4-キノリン-2-
 5 -イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オン72mg(50%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.52 (m, 1H), 7.23~7.20 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.7
 10 7 (s, 2H), 3.79 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.19 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.56 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.00 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 3308, 2916, 1668, 1604, 1506 cm^{-1}

Mass, m/e : 480 (M^+), 157 (base)

15 実施例1-2

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-5,6-ジメチル-2-[3-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

融点: 183.1~184.8°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.19 (ddd, $J=0.6\text{ Hz}$, 1.9 Hz, 4.9
 20 Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J=1.9\text{ Hz}$, 7.2 Hz, 8.9 Hz, 1H), 6.65 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.62 (ddd, $J=0.8\text{ Hz}$, 4.9 Hz, 7.1 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.57 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.18
 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.54 (t,
 25 $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.98 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 3500, 2920, 1660, 1592, 1504 cm^{-1}

Mass, m/e : 430 (M^+), 107 (base)

実施例1-3

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.19 (ddd, $J=0.8\text{ Hz}, 2.1\text{ Hz}, 4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.49~7.47 (m, 1H), 6.65 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.63~6.61 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.57 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 4H), 3.17~3.15 (m, 2H), 2.97~2.94 (m, 2H), 2.77~2.73 (m, 2H), 2.59 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 1.98 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 1.89~1.78 (m, 4H)

IR (KBr) ν_{max} : 3104, 2940, 1594, 1506 cm^{-1}

Mass, m/e : 456 (M^+), 107 (base)

実施例 1-4

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.3\text{ Hz}, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.79 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.21~3.17 (m, 2H), 2.99~2.95 (m, 2H), 2.75~2.71 (m, 2H), 2.62 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.56 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 1.99 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.91~1.80 (m, 4H)

Mass, m/e : 506 (M^+), 157 (base)

実施例 1-5

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-5,6-ジメチル-2-[3-(4-ピロロ[1,2-a]キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.82~7.81 (m, 1H), 7.73 (dd, $J=1.5\text{ Hz}, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J=1.5\text{ Hz}, 8.0\text{ Hz}$, 1H),

7.34~7.25 (m, 2H), 6.80 (dd, $J=1.3\text{ Hz}$, 3.9 Hz , 1H),
 6.77~6.75 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.85 (t, $J=4.9\text{ Hz}$,
 4H), 3.20 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.68 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H),
 2.68 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.

5 04~1.96 (m, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 3468, 1662, 1510 cm^{-1}

Mass, m/e : 519 (M^+), 196 (base)

実施例1-6

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イ
 10 ルピペラジーン-1-イル)プロピルチオ]-5,6-ジメチル-3H-チエノ[2,3-
 d]ピリミジン-4-オンを得た。

融点: 200.5~201.2°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.61~7.59 (m, 1H), 7.57~7.55 (m,
 1H), 7.29 (ddd, $J=1.4\text{ Hz}$, 7.5 Hz , 7.9 Hz , 1H), 7.08
 15 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 7.5 Hz , 7.9 Hz , 1H), 4.77 (s, 2H), 3.
 68 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.18 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t,
 $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.56~2.54 (m, 2H), 2.44 (d, $J=0.7\text{ Hz}$
 z, 3H), 2.36 (d, $J=0.9\text{ Hz}$, 3H), 2.00~1.94 (m, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 3200, 2920, 1666, 1512 cm^{-1}

20 Mass, m/e : 486 (M^+), 128 (base)

実施例1-7

実施例1-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラ
 ジーン-1-イル)プロピルチオ]-3H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オンを
 得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d,
 $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.61~7.58 (m, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.$
 5 Hz , 7.0 Hz , 8.4 Hz , 1H), 7.23~7.21 (m, 1H), 7.20 (d,
 $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 4.83 (s, 2H),
 3.79 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 3.22 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.6

3 (t, J=4.9 Hz, 4H), 2.59 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.03 (q, J=7.3 Hz, 2H)

Mass, m/e: 452 (M⁺), 157 (base)

実施例 1-8

- 5 実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ] -3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.22~8.19 (m, 1H), 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.73~7.69 (m, 1H), 7.61~7.51 (m, 3H), 7.41~7.36 (m, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.99 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.79 (t, J=4.8 Hz, 4H), 3.26 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.65~2.58 (m, 6H), 2.05 (q, J=7.0 Hz, 2H)

- 10 Mass, m/e: 446 (M⁺), 157 (base)

実施例 1-9

- 15 実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-5,6-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブター-2-エニルチオ] -3H-チエノ [2,3-d],ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.61~7.56 (m, 1H), 7.55~7.50 (m, 1H), 7.23~7.20 (m, 1H), 6.95 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.92~5.85 (m, 1H), 5.83~5.76 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.78 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.74 (t, J=5.1 Hz, 4H), 3.06 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.57 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

- 20 Mass, m/e: 492 (M⁺), 157 (base)

実施例 1-10

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-4-オキソ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ] -3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸エチルエステルを得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.25 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.4 Hz , 1H), 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.61~7.58 (m, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.8\text{ Hz}$, 7.0 Hz , 8.8 Hz , 1H),
 5 7.22 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 7.0 Hz , 8.1 Hz , 1H), 7.00 (d, $J=4.2\text{ Hz}$, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.44 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 3.80 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.28 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.65 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.60 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.08~2.01 (m, 2H), 1.43 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)
 10 Mass, m/e : 518 (M^+), 157 (base)

実施例 1-11

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[3-(4-フェナントリジン-6-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.55 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 8.42 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1H), 8.21 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.92 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1H), 7.79~7.75 (m, 1H), 7.63~7.60 (m, 2H), 7.50~7.46 (m, 1H), 3.56 (br s, 4H), 3.21 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.79 (br s, 4H), 2.64 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)
 20 Mass, m/e : 530 (M^+), 207 (base)

実施例 1-12

- 実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4, 7-ジ
 25 オキサ-9-チア-1, 3-ジアザ-9H-フルオレンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.3\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.2 Hz , 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 4.78 (s, 4H), 4.02~4.00 (m, 2H), 3.79 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4

H), 3.22~3.07 (m, 2H), 2.62 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.57 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.04~1.96 (m, 2H)

Mass, m/e: 508 (M⁺), 157 (base)

実施例1-13

- 5 実施例1-1と同様にして、3-アミノ-7-tert-ブトキシカルボニル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1,3,7-トリアザ-9H-フルオレンを得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.89 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.61~7.58 (m, 1H), 7.53 (ddd, J=1.5Hz, 7.0Hz, 8.4Hz, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.99 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.60 (br s, 2H), 3.79 (t, J=5.1Hz, 4H), 3.73~3.70 (m, 2H), 3.22~3.18 (m, 2H), 3.06 (br s, 2H), 2.62 (t, J=5.1Hz, 4H), 2.58~2.54 (m, 2H), 2.00 (q, J=7.3Hz, 2H)
- 10 54 (m, 2H), 2.00 (q, J=7.3Hz, 2H)

Mass, m/e: 607 (M⁺), 157 (base)

実施例1-14

- 実施例1-1と同様にして、3-アミノ-5-メチル-4-オキソ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルを得た。
- 20 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルを得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.89 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.61~7.55 (m, 1H), 7.53 (ddd, J=1.5Hz, 7.0Hz, 8.4Hz, 1H), 7.22 (ddd, J=1.1Hz, 7.0Hz, 8.1Hz, 1H), 6.99 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.36 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.79 (t, J=5.1Hz, 4H), 3.23~3.19 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.66~2.63 (m, 4H), 2.61~2.57 (m, 2H), 2.05~1.98 (m, 2H), 1.40 (t, J=7.3Hz, 3H)
- 25 4.36 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.79 (t, J=5.1Hz, 4H), 3.23~3.19 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.66~2.63 (m, 4H), 2.61~2.57 (m, 2H), 2.05~1.98 (m, 2H), 1.40 (t, J=7.3Hz, 3H)

Mass, m/e: 538 (M⁺), 157 (base)

実施例 1-15

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 7.7 Hz, 1H),
 7.54 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.29~7.27 (m, 1H),
 7.07~7.05 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.68~3.66 (m, 4H),
 3.19~3.15 (m, 2H), 2.97~2.94 (m, 2H), 2.73 (t, $J=$
 5.8 Hz, 2H), 2.60 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.55 (t, $J=6.9$
 10 Hz, 2H), 1.96 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 1.90~1.83 (m, 4H)
 Mass, m/e: 512 (M^+), 163 (base)

実施例 1-16

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-7-ニトロ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ] -3H-キナゾリン-4-オンを得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.29 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 8.23 (d,
 $J=2.2\text{ Hz}$, 1H), 8.12 (dd, $J=2.2\text{ Hz}$, 8.9 Hz, 1H), 8.0
 2 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.56~7.
 40 (m, 2H), 7.23~7.18 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 3.72 (t,
 $J=4.8\text{ Hz}$, 4H), 3.17 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.55~2.48 (m,
 20 6H), 1.93 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)
 Mass, m/e: 491 (M^+), 157 (base)

実施例 1-17

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ] -7-ニトロ-3H-キナゾリン-4-オンを
 25 得た。

- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.30 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 8.23 (d,
 $J=2.2\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J=2.2\text{ Hz}$, 8.8 Hz, 1H), 7.7
 5 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.29~7.
 25 (m, 1H), 7.08~7.04 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.62~3.

5 9 (m, 4H), 3.19~3.15 (m, 2H), 2.51~2.49 (m, 6H), 1.93 (t, J=7.3Hz, 2H)

Mass, m/e: 497 (M⁺), 163 (base)

実施例 1-18

5 実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4, 7-ジオキサ-9-チア-1, 3-ジアザ-9H-フルオレン を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.65~7.51 (m, 2H), 7.38~7.13 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.00 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.74~3.54 (m, 4H), 3.27~3.02 (m, 4H), 2.67~2.49 (m, 6H), 2.13~1.88 (m, 2H), 1.62 (m, 2H),

Mass, m/e: 514 (M⁺), 163 (base)

実施例 1-19

15 実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.77 (dd, J=1.5Hz, 4.4Hz, 1H), 7.92 (dd, J=1.5Hz, 8.4Hz, 1H), 7.89 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.64~7.59 (m, 2H), 7.54 (ddd, J=1.5Hz, 7.0Hz, 8.4Hz, 1H), 7.25~7.21 (m, 1H), 6.99 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.79 (t, J=5.1Hz, 4H), 3.27 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.64 (t, J=5.1Hz, 4H), 2.60 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.05 (q, J=7.3Hz, 2H)

25 Mass, m/e: 447 (M⁺), 157 (base)

実施例 1-20

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-7-tert-ブトキシカルボニル-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9

H-フルオレンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.60 (dd, $J=0.7\text{Hz}$, 7.7Hz, 1H),
 7.56 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.31~7.29 (m, 1H), 7.10~7.
 06 (m, 1H), 4.78~4.76 (m, 2H), 4.61~4.59 (m, 2H), 3.
 5 73~3.68 (m, 6H), 3.21~3.18 (m, 2H), 3.06 (br s, 2
 H), 2.63~2.61 (m, 4H), 2.57 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.05
 ~1.96 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

Mass, m/e : 613 (M^+), 56 (base)

実施例 1-21

- 10 実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラ
 ジン-1-イル) プロピルチオ]-3H-ピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-オンを
 得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.92 (dd, $J=1.8\text{Hz}$, 4.4Hz, 1H),
 8.55 (dd, $J=1.8\text{Hz}$, 8.1Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.8\text{Hz}$,
 15 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.1\text{Hz}$, 8.
 1Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{Hz}$, 7.0Hz, 8.4Hz, 1H),
 7.37~7.34 (m, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.98 (d, $J=$
 9.1Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.78 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 4H), 3.
 38 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.64~2.59 (m, 6H), 2.07 (q, J
 20 =7.3Hz, 2H)

Mass, m/e : 447 (M^+), 157 (base)

実施例 1-22

- 25 実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イ
 ルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3H-ピリド[2, 3-d] ピリミジン-4
 -オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.69 (dd, $J=1.5\text{Hz}$, 4.4Hz, 1H),
 7.95~7.92 (m, 1H), 7.76~7.71 (m, 2H), 7.44~7.42
 (m, 2H), 7.28~7.24 (m, 2H), 7.07~7.03 (m, 2H), 5.8
 1 (s, 2H), 3.57 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 4H), 3.15~3.11 (m, 2H),

2. 55~2. 52 (m, 4H), 2. 50~2. 44 (m, 2H), 1. 92~1. 89 (m, 2H)

Mass, m/e : 453 (M⁺), 163 (base)

実施例 1-23

- 5 実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3H-ピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8. 87 (dd, J=1. 8Hz, 5. 3Hz, 1H), 8. 45 (dd, J=1. 8Hz, 8. 1Hz, 1H), 7. 73 (d, J=8. 1Hz, 1H), 7. 45~7. 42 (m, 2H), 7. 28~7. 24 (m, 1H), 7. 07~7. 03 (m, 1H), 5. 76 (s, 2H), 3. 59~3. 57 (m, 4H), 3. 17~3. 14 (m, 2H), 2. 56 (br s, 4H), 2. 53~2. 48 (m, 2H), 1. 94~1. 90 (m, 2H)

Mass, m/e : 453 (M⁺), 163 (base)

15 実施例 1-24

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロ-4-オキサ-11-チア-1, 3-ジアザ-11H-シクロオクタ[a]インデンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7. 99 (d, J=9. 0Hz, 1H), 7. 70 (d, J=9. 0Hz, 1H), 7. 59 (d, J=8. 0Hz, 1H), 7. 54~7. 53 (m, 1H), 7. 24~7. 22 (m, 1H), 6. 99 (d, J=9. 2Hz, 1H), 4. 78 (s, 2H), 3. 79 (t, J=5. 1Hz, 4H), 3. 21~3. 18 (m, 2H), 3. 09 (t, J=6. 4Hz, 2H), 2. 64~2. 62 (m, 2H), 2. 63 (t, J=5. 1Hz, 4H), 2. 59~2. 55 (m, 2H), 2. 04~1. 99 (m, 2H), 1. 72~1. 69 (m, 4H), 1. 57~1. 47 (m, 2H), 1. 34~1. 26 (m, 2H)

Mass, m/e : 534 (M⁺), 157 (base)

実施例 1-25

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イ

ルピペラジン-1-イル) プロピルチオ] -3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10-オクタ
ヒドロ-4-オキサー-11-チア-1, 3-ジアザ-11H-シクロオクタ [a] インデ
ンを得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.58 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d,
5 $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.32~7.28 (m, 1H), 7.10~7.08 (m, 1
H), 4.79 (s, 2H), 3.73 (br s, 4H), 3.20~3.17 (m, 2H),
3.08~3.04 (m, 2H), 2.85~2.82 (m, 2H), 2.68 (br s,
4H), 2.62 (br s, 2H), 2.04~2.02 (m, 2H), 1.72~1.6
9 (m, 4H), 1.47~1.43 (m, 2H), 1.36~1.37 (m, 2H)
10 Mass, m/e : 540 (M^+), 163 (base)

実施例 1-26

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラ
ジン-1-イル) プロピルチオ] -3, 4, 5, 6, 7-ペンタヒドロ-4-オキサー-8
-チア-1, 3-ジアザ-8H-シクロペンタ [a] インデンを得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d,
15 $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (ddd, J
= 1.5 Hz , 7.0 Hz , 8.4 Hz , 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.
99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.78 (t, $J=5.1\text{ Hz}$,
4H), 3.22~3.18 (m, 2H), 3.04 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.
20 94 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.59~
2.55 (m, 2H), 2.46 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.00 (q, $J=7.$
3 Hz, 2H)
Mass, m/e : 492 (M^+), 157 (base)

実施例 1-27

- 25 実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2
-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ] -3, 4, 5, 6, 7-ペンタヒドロ-
4-オキサー-8-チア-1, 3-ジアザ-8H-シクロペンタ [a] インデンを得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.77 (dd, $J=1.3\text{ Hz}$, 8.2 Hz , 1H),
7.72~7.70 (m, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.3\text{ Hz}$, 3.0 Hz , $8.$

2 Hz, 1H), 7.25~7.22 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.78 (t, =5.1 Hz, 4H), 3.22~3.18 (m, 2H), 3.04 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.94 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.61 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.56 (t, J=7.3 Hz, 2H),
 5 2.50~2.42 (m, 2H), 2.00 (q, J=7.3 Hz, 2H)
 Mass, m/e : 506 (M⁺), 171 (base)

実施例 1-28

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7-ペンタヒドロ-4-オ
 10 キサー-8-チア-1, 3-ジアザ-8H-シクロペンタ[a]インデンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.60 (dd, J=0.7 Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.32~7.28 (m, 1H), 7.10~7.06 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.69 (t, J=5.1 Hz, 4H), 3.21~3.17 (m, 2H), 3.06~3.02 (m, 2H), 2.94 (t, J=7.3
 15 Hz, 2H), 2.62 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.56 (t, J=6.1 Hz, 4H), 2.46 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.98 (q, J=7.0 Hz, 2H)
 Mass, m/e : 498 (M⁺), 128 (base)

実施例 1-29

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-5-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-
 20 ベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.24~7.22 (m, 1H), 6.99 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.7
 25 9 (s, 2H), 3.79 (t, J=5.1 Hz, 4H), 3.22~3.17 (m, 2H), 2.80~2.69 (m, 1H), 2.62 (t, J=5.1 Hz, 4H), 2.56 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.01~1.57 (m, 6H), 1.30 (d, J=6.0 Hz, 3H)

Mass, m/e : 520 (M⁺), 157 (base)

実施例 1-30

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-6-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.60~7.58 (m, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.79 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.19 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.6
- 10 3~2.62 (m, 1H), 2.62~2.60 (m, 4H), 2.56 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.04~1.92 (m, 6H), 1.00 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H)
- Mass, m/e : 520 (M^+), 157 (base)

実施例 1-31

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-7-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.59 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.
- 20 77 (s, 2H), 3.78 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.21~3.18 (m, 3H), 2.90~2.80 (m, 2H), 2.62 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.56 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.41~2.35 (m, 2H), 2.04~1.98 (m, 4H), 1.10 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H)
- Mass, m/e : 520 (M^+), 157 (base)

実施例 1-32

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.77 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H),

7. 71 (d, J=7. 7 Hz, 1H), 7. 53 (ddd, J=1. 5 Hz, 7. 0 Hz, 8. 4 Hz, 1H), 7. 25~7. 22 (m, 1H), 6. 84 (d, J=3. 7 Hz, 1H), 4. 78 (s, 2H), 3. 78 (t, J=5. 1 Hz, 4H), 3. 20~3. 17 (m, 2H), 2. 62~2. 60 (m, 4H), 2. 60 (s, 3H), 2. 58~2. 54 (m, 2H), 2. 44 (d, J=0. 7 Hz, 3H), 2. 36 (d, J=0. 7 Hz, 3H), 1. 99 (q, J=7. 3 Hz, 2H)

Mass, m/e : 494 (M⁺), 171 (base)

実施例 1-33

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7. 77 (dd, J=1. 1 Hz, 8. 4 Hz, 1H), 7. 71 (d, J=8. 4 Hz, 1H), 7. 52 (ddd, J=1. 5 Hz, 7. 0 Hz, 8. 4 Hz, 1H), 7. 25~7. 22 (m, 1H), 6. 85 (s, 1H), 4. 77 (s, 2H), 3. 78 (t, J=5. 1 Hz, 4H), 3. 19 (t, J=7. 3 Hz, 2H), 2. 98~2. 95 (m, 2H), 2. 75 (t, J=5. 9, 2H), 2. 62~2. 60 (m, 4H), 2. 60 (s, 3H), 2. 56 (t, J=7. 3 Hz, 2H), 2. 44 (d, J=0. 7 Hz, 3H), 2. 36 (d, J=0. 7 Hz, 3H), 1. 99 (q, J=7. 3 Hz, 2H), 1. 89~1. 83 (m, 4H)

Mass, m/e : 520 (M⁺), 171 (base)

実施例 1-34

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4, 7-ジオキサ-9-チア-1, 3-ジアザ-9H-フルオレンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7. 77 (dd, J=1. 1 Hz, 8. 0 Hz, 1H), 7. 70 (d, J=8. 4 Hz, 1H), 7. 53 (ddd, J=1. 5 Hz, 7. 0 Hz, 8. 4 Hz, 1H), 7. 25~7. 23 (m, 1H), 6. 84 (s, 1H), 4. 78 (br s, 4H), 4. 13~3. 99 (m, 2H), 3. 78 (t, J=5. 1 Hz, 4H), 3. 22~3. 18 (m, 2H), 3. 10~3. 07 (m, 2H), 2. 63~2. 55

(m, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.04~1.97 (m, 2H)

Mass, m/e: 522 (M⁺), 171 (base)

実施例 1-35

5 実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[3-[4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.17 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.50 (t, J=5.1 Hz, 4H), 3.17 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.75 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.6
10 3~2.52 (m, 8H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.97 (q, J=7.3 Hz, 1H), 1.86~1.80 (m, 2H), 1.78~1.75 (m, 2H)

Mass, m/e: 484 (M⁺), 161 (base)

実施例 1-36

15 実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.17 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.51 (t, J=5.1 Hz, 4H), 3.17 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.98~2.95 (m, 2H), 2.75~2.73 (m, 2H), 2.62~2.52 (m, 8H), 1.98 (q, J=7.3 Hz, 1
20 H), 1.89~1.72 (m, 8H)

Mass, m/e: 510 (M⁺), 161 (base)

25 実施例 1-37

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7-ペンタヒドロ-4-オキサ-8-チア-1, 3-ジアザ-8H-シクロペンタ [a] インデンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.18 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.52 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.18 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.95~2.91 (m, 2H), 2.76~2.57 (m, 6H), 2.46 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.01 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.86~1.68 (m, 8H)

Mass, m/e : 496 (M^+), 161 (base)

実施例 1-38

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(7-メトキシイソキノリン-1-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-5, 6-ジメチル-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.30~7.27 (m, 1H), 7.21 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.44 (br s, 4H), 3.20 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.78 (br s, 4H), 2.64 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.02 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 510 (M^+), 187 (base)

実施例 1-39

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(7-メトキシイソキノリン-1-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.30~7.27 (m, 1H), 7.21 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.45 (br s, 4H), 3.20 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.98~2.96 (m, 2H), 2.79 (br s, 4H), 2.73~2.71 (m, 2H), 2.65 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.03 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.86~1.82 (m, 4H)

Mass, m/e : 536 (M^+), 187 (base)

実施例 1-40

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(7-メトキシイソキノリン-1-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-3H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.70 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 4.6 Hz , 1H), 7.92~7.91 (m, 1H), 7.69~7.66 (m, 1H), 7.63~7.57 (m, 1H), 7.40~7.34 (m, 1H), 7.30~7.20 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.48~3.44 (m, 4H), 3.30~3.26 (m, 2H)
- 10 Mass, m/e: 477 (M^+), 187 (base)

実施例 1-41

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(7-メトキシイソキノリン-1-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-3H-ピリド [3, 2-d] ピリミジン-4-オンを得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.99~8.90 (m, 1H), 8.56~8.54 (m, 1H), 8.06 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.69~7.67 (m, 2H), 7.40~7.21 (m, 3H), 4.84 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.45~3.38 (m, 6H), 2.79 (br s, 4H), 2.78~2.70 (m, 2H), 2.10~2.05 (m, 2H)
- 20 Mass, m/e: 477 (M^+), 187 (base)

実施例 1-42

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(7-メトキシ-3-メチルイソキノリン-1-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-5, 6-ジメチル-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.58 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.23 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 8.9 Hz , 1H), 7.04 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.46 (br s, 4H), 3.21 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.78 (br s, 4H), 2.65~2.63 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (br s,

2 H)

Mass, m/e : 524 (M⁺), 188 (base)

実施例 1-43

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(7-メトキシ-3-メチ
5 ルイソキノリン-1-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-
テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得
た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.57 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.34 (d,
J=1.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=2.3 Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.0
10 4 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.46 (br s, 4H),
3.20 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.77 (br s, 4
H), 2.74~2.71 (m, 2H), 2.62~2.53 (m, 2H), 2.53 (s,
3H), 2.10 (br s, 2H), 1.86~1.85 (m, 2H)

Mass, m/e : 550 (M⁺), 188 (base)

15 実施例 1-44

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(5-メトキシイソキノリ
ン-1-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-5, 6-ジメチル-3H-チエ
ノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.17 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.68~7.
20 63 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.7 Hz,
1H), 4.79 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.47 (br s, 4H),
3.21 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.77 (br s, 4H), 2.64 (t, J
=7.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.03 (q, J=
7.3 Hz, 1H)

25 Mass, m/e : 510 (M⁺), 187 (base)

実施例 1-45

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(5-メトキシイソキノリ
ン-1-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.17 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.68~7.63 (m, 2H), 7.44~7.40 (m, 1H), 6.95 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.47 (br s, 4H), 3.21 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.99~2.96 (m, 2H), 2.76~2.74 (m, 6H), 2.64 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.06~2.00 (m, 2H)
 Mass, m/e : 536 (M^+), 187 (base)

実施例 1-46

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-フロ[2, 3-c]ピリジン-7-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5, 6-ジメチル-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.95 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.19 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 4H), 2.65 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.57 (t, $J=0.8\text{ Hz}$, 3H), 2.36 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 3H), 2.00 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H)
 Mass, m/e : 470 (M^+), 147 (base)

実施例 1-47

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-フロ[3, 2-c]ピリジン-4-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5, 6-ジメチル-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.04 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J=0.8\text{ Hz}$, 5.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 2.3 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.19 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.65 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.57 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.05~1.96 (m, 2H)
 Mass, m/e : 470 (M^+), 147 (base)

実施例 1-48

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(6-メトキシイソキノリ

ン-1-イル) ピペラジン-1-イル) プロピルチオ] -5, 6-ジメチル-3H-チエ
ノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.09 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 8.00 (d,
 $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.16~7.10 (m, 2H), 7.02 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H),
5 4.78 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.45 (br s, 4H),
3.20 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.76 (br s, 4H), 2.63 (t, J
=6.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.03~2.00
(m, 1H)

Mass, m/e : 510 (M^+), 187 (base)

10 実施例 1-49

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(6-メトキシイソキノリ
ン-1-イル) ピペラジン-1-イル) プロピルチオ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ
-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.09 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (d,
15 $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=5.7\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (dd, J
=2.7 Hz, 9.3 Hz, 1H), 7.02 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 4.78 (s,
2H), 3.93 (s, 3H), 3.45 (br s, 4H), 3.22~3.18 (m, 2
H), 2.98~2.96 (m, 2H), 2.77 (br s, 4H), 2.73 (t, J
=5.8 Hz, 2H), 2.66~2.62 (m, 2H), 2.05~2.00 (m, 2H),
20 1.88~1.75 (m, 4H)

Mass, m/e : 536 (M^+), 187 (base)

実施例 1-50

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラ
ジン-1-イル) プロピルチオ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-
25 4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d,
 $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (ddd, J
=1.6 Hz, 7.0 Hz, 8.7 Hz, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.
98 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.77 (t, $J=4.8\text{ Hz}$

z, 4H), 3.14 (t, J=7.4 Hz, 4H), 2.62~2.60 (m, 4H), 2.58~2.45 (m, 6H), 1.99~1.95 (m, 2H), 1.80~1.72 (m, 4H)

Mass, m/e: 450 (M⁺), 157 (base)

5 実施例 1-5 1

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジーン-1-イル] プロピルチオ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.77 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J=1.5 Hz, 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.27~7.23 (m, 1H), 6.84 (d, J=0.7 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.76 (t, J=5.1 Hz, 4H), 3.16~3.12 (m, 2H), 2.64~2.61 (m, 4H), 2.60~2.49 (m, 6H), 1.97 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.81~1.63 (m, 4H)

15 Mass, m/e: 464 (M⁺), 171 (base)

実施例 1-5 2

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(3-クロロイソキノリン-1-イル) ピペラジーン-1-イル] プロピルチオ] -5, 6-ジメチル-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.01 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.58 (dt, J=0.8 Hz, 6.6 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.25~7.23 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.53 (br s, 4H), 3.18 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.75 (br s, 4H), 2.63 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.00 (q, J=7.3 Hz, 2H)

25 Mass, m/e: 514 (M⁺), 128 (base)

実施例 1-5 3

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(3-クロロイソキノリン-1-イル) ピペラジーン-1-イル] プロピルチオ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-

3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.99 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dt, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 1H), 7.45 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.5 Hz , 1H), 7.24~7.22 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.59 (br s, 4H), 3.19 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.97~2.90 (m, 2H), 2.81 (br s, 4H), 2.72~2.69 (m, 2H), 2.06~2.03 (m, 2H), 1.87~1.82 (m, 2H)

Mass, m/e : 128 (base)

実施例 1-54

10 実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[3-[4-(3-メチルキノキサリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8.4 Hz , 2H), 7.82 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8.4 Hz , 2H), 7.57 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.4 Hz , 1H), 7.50 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.4 Hz , 1H), 4.78 (s, 2H), 3.39~3.48 (m, 4H), 3.20 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.68~2.73 (m, 4H), 2.57~2.63 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.94~2.08 (m, 2H)

20 Mass, m/e : 495 (M^+), 268 (base), 128

実施例 1-55

実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(3-メチルキノキサリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1H), 7.82 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1H), 7.58 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.1 Hz , 1H), 7.51 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.1 Hz , 1H), 4.77 (s, 2H), 3.38~3.49 (m, 4H), 3.20 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 2.93~2.99 (m, 8H), 2.00 (q, $J=7.1\text{ Hz}$

z, 2H), 1.79~1.93 (m, 4H)

Mass, m/e: 521 (M⁺), 349, 294, 128 (base)

実施例 1-56

5 実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[3-[4-(3-
フェニルキノキサリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-3H-チエ
ノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.96~8.01 (m, 2H), 7.84 (dd, J =
1.5 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 1.1 Hz, 6.9 Hz, 8.
1 Hz, 1H), 7.41~7.52 (m, 5H), 4.75 (s, 2H), 3.29~3.
10 37 (m, 4H), 3.14 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.47~2.53 (m, 4
H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.91 (q, J = 7.0 Hz, 2H),
1.24 (t, J = 7.0 Hz, 2H)

Mass, m/e: 557 (M⁺), 128 (base)

実施例 1-57

15 実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-4-オキソ-2-[3-(4-キノリン-2-
-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カル
ボン酸を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.05~7.99 (m, 2H), 7.72~7.6
6 (m, 2H), 7.57~7.47 (m, 3H), 7.24~7.18 (m, 2H), 5.
20 79 (br s, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.17~3.13 (m, 2H),
2.81~2.77 (m, 2H), 2.54~2.52 (m, 4H), 1.90~1.83
(m, 2H)

Mass, m/e: 490 (M⁺), 157 (base)

実施例 1-58

25 実施例 1-57 において合成した 3-アミノ-4-オキソ-2-[3-(4-キノリン-
-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-
カルボン酸 250 mg を tert-ブタノール 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 52
mg を加え、さらに DPPA 147 mg を加えた後、この混合物を一晩加熱還流した。減
圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノ

ール＝50：1）で精製した。これを4規定塩酸ジオキサン溶液8mlに加え、1時間攪拌後、トリエチルアミンを過剰量加え、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製し、3,7-ジアミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-5-キナゾリン-4-オン20mg（8%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.72~7.67 (m, 2H), 7.56~7.49 (m, 2H), 7.25~7.19 (m, 2H), 6.65~6.62 (m, 1H), 6.50 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H), 6.03 (br s, 2H), 5.51 (br s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 3.05 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.53~2.45 (m, 6H), 1.98~1.87 (m, 2H)

Mass, m/e : 461 (M^+), 157 (base)

実施例1-59

実施例1-13において合成した3-アミノ-7-tert-ブトキシカルボニル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1,3,7-トリアザ-9H-フルオレン100mgを4規定塩酸ジオキサン溶液6mlに加え、2.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1,3,7-トリアザ-9H-フルオレン3塩酸塩105mg（100%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.82 (br s, 1H), 8.46 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.93 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.58 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (m, 1H), 4.87 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 4.33 (br s, 2H), 4.20~3.85 (m, 4H), 3.70 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 2H), 3.39 (br s, 2H), 3.26 (br s, 2H), 3.17~3.13 (m, 4H), 2.23~2.16 (m, 2H)

Mass, m/e : 507 (M^+), 157 (base)

実施例1-60

実施例1-59と同様にして、実施例1-20において合成した3-アミノ-7-tert-ブトキシカルボニル-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-

1-イル) プロピルチオ] -3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレンより、3-アミノ-2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル) プロピルチオ] -3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.60 (dd, $J=1.0\text{ Hz}$, 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.32~7.28 (m, 1H), 7.10~7.06 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.03~4.02 (m, 2H), 3.70~3.67 (m, 4H), 3.21~3.12 (m, 4H), 3.02~3.00 (m, 2H), 2.62 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.57 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 1.98 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 513 (M^+), 163 (base)

実施例 1-6 1

まず、実施例 1-1 と同様にして、3-アミノ-7-tert-ブトキシカルボニル-2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル)プロピルチオ] -3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレンを得た。次に、実施例 1-59 と同様にして、3-アミノ-2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル)プロピルチオ] -3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレン 3 塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.05~7.05 (m, 5H), 4.34 (br s, 4H), 3.71~3.15 (m, 6H), 2.69 (m, 4H), 2.51~2.46 (m, 7H), 2.20 (m, 2H)

Mass, m/e : 521 (M^+), 171 (base)

実施例 1-6 2

実施例 1-59 において合成した 3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル)プロピルチオ] -3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレン 3 塩酸塩 203 mg をテトラヒドロフラン 10 ml へ加え、トリエチルアミン 133 mg を滴下し、この混合物に氷

冷下にて、アセチルクロリドを加えた。30分後攪拌後、減圧下にて留去し、シリカゲル
 カラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝25：1）で精製し、7-アセ
 チル-3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピ
 ルチオ]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1,3,7-
 5 トリアザ-9H-フルオレン150mg（83%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.99 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.24~7.21 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.78 (br s, 4H), 3.79 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 3.75 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 3.22~3.19 (m, 2H), 3.15~3.07 (m, 2H), 2.67 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 2.58~2.55 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.04~1.96 (m, 2H)

Mass, m/e : 549 (M^+), 157 (base)

実施例1-63

15 実施例1-59において合成した3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1,3,7-トリアザ-9H-フルオレン 3塩酸塩310mgをテトラヒドロフラン10mLへ加え、さらにヨウ化エチル50mgを加え、この混合物にトリエチルアミン200mgを滴下した。室温で3日攪拌後、減圧下にて留去した。シリカゲル
 20 カラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製し、3-アミノ-7-エチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1,3,7-トリアザ-9H-フルオレン100mg（37%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59~7.57 (m, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.21 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.79~3.76 (m, 4H), 3.65 (br s, 2H), 3.18 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 3.08 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 2.81 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 2.67~2.60 (m, 6H),

2. 55 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2. 02~1. 95 (m, 2H), 1. 20 (t, $J=7. 3\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 535 (M^+), 157 (base)

5 実施例2：前記式(I)において、 X^1 が水素原子を表し、 Y がイオウ原子を表す場合の化合物の合成

実施例2-1

エチル 2-アミノ-4, 5-ジメチルチオフエン-3-カルボキシレートより製造した、ポタシウム 5, 6-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-2-チオレート75mgと、2-[4-(3-クロロプロピル) ピペラジン-1-イル] ピリジン87mgをエタノール3ml中、5時間加熱還流した。冷後、クロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：1)で精製し、5, 6-ジメチル-2-[3-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン93mg(75%)を得た。

融点：209. 0~209. 4℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8. 20~8. 18 (m, 1H), 7. 47 (ddd, $J=1. 9\text{ Hz}$, 7. 1Hz, 8. 8Hz, 1H), 6. 65 (d, $J=8. 6\text{ Hz}$, 1H), 6. 61 (dd, $J=5. 0\text{ Hz}$, 7. 1Hz, 1H), 3. 63 (t, $J=5. 1\text{ Hz}$, 4H), 3. 28 (t, $J=6. 9\text{ Hz}$, 2H), 2. 63 (t, $J=5. 1\text{ Hz}$, 4H), 2. 59 (d, $J=6. 7\text{ Hz}$, 2H), 2. 43 (s, 3H), 2. 35 (s, 3H), 2. 01 (q, $J=6. 8\text{ Hz}$, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 3468, 1650, 1590 cm^{-1}

25 Mass, m/e : 415 (M^+), 107 (base)

実施例2-2

実施例2-1と同様にして、2-[3-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

融点：190.2～191.6℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.19 (ddd, $J=0.8\text{ Hz}$, 2.0 Hz , 4.9 Hz , 1H), 7.47 (ddd, $J=2.0\text{ Hz}$, 7.1 Hz , 8.6 Hz , 1H), 6.65 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (ddd, $J=0.8\text{ Hz}$, 4.9 Hz , 7.1 Hz , 1H), 3.64 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 4H), 3.29 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.99～2.95 (m, 2H), 2.76～2.72 (m, 2H), 2.63 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.59 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 1.90～1.79 (m, 4H)

IR (KBr) ν_{max} : 2932, 1666, 1594 cm^{-1}

Mass, m/e : 441 (M^+), 107 (base)

実施例 2-3

実施例 2-1 と同様にして、5-メチル-4-オキソ-2-[3-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルを得た。

15 融点：160.1～161.8℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.19～8.17 (m, 1H), 7.48～7.45 (m, 1H), 6.65 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 6.62 (dd, $J=4.9\text{ Hz}$, 7.1 Hz , 1H), 4.34 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.66～3.63 (m, 4H), 3.27～3.20 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.73 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.68 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.12～2.06 (m, 2H), 1.39 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H)

IR (KBr) ν_{max} : 3452, 2928, 1710, 1656, 1594 cm^{-1}

Mass, m/e : 473 (M^+), 107 (base)

実施例 2-4

25 実施例 2-1 と同様にして、5,6-ジメチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

融点：224.8～225.9℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d,

$J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 8.0 Hz, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.22 (ddd, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.89~3.80 (m, 4H), 3.29 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 2.67 (t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 4H), 2.62 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.43 (d, $J = 0.8 \text{ Hz}$, 3H), 2.43 (d, $J = 0.8 \text{ Hz}$, 3H), 2.08~1.98 (m, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 3056, 2916, 1678, 1616, 1552 cm^{-1}

Mass, m/e : 465 (M^+), 157 (base)

実施例 2-5

10 実施例 2-1 と同様にして、2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.24~7.18 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.89 (br s, 4H), 3.30 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.01~2.92 (m, 2H), 2.78~2.70 (m, 2H), 2.66 (br s, 4H), 2.68~2.58 (m, 2H), 1.89~1.78 (m, 2H), 1.59~1.50 (m, 2H)

15 IR (KBr) ν_{max} : 3056, 2932, 1678, 1616, 1604, 1550, 1504 cm^{-1}

Mass, m/e : 491 (M^+), 157 (base)

実施例 2-6

実施例 2-1 と同様にして、5-メチル-4-オキソ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3,4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルを得た。

融点: 200.1~201.4 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J = 1.1 \text{ Hz}$, 7.9 Hz, 1H), 7.53~7.51 (m, 1H), 7.23~7.21 (m, 1H), 6.98 (dd, $J = 2.$

7 Hz, 9.2 Hz, 1H), 4.34 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.86~3.85 (m, 4H), 3.27 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.78~2.76 (m, 4H), 2.70 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.12~2.11 (m, 2H), 1.39 (t, J=7.1 Hz, 3H)

5 IR (KBr) ν_{\max} : 3464, 3048, 2936, 1712, 1662, 1604 cm^{-1}

Mass, m/e: 523 (M^+), 157 (base)

実施例 2-7

実施例 2-1 と同様にして、2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ 3H-キナゾリン-4-オン] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.04 (dd, J=1.5 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.78~7.74 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.43~7.39 (m, 1H), 7.29~7.27 (m, 1H), 7.08~7.05 (m, 1H), 3.59 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.27~3.25 (m, 2H), 2.54 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.51~2.49 (m, 2H), 1.95~1.88 (m, 2H)

Mass, m/e: 437 (M^+), 163, 109 (base)

実施例 2-8

実施例 2-1 と同様にして、2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) -プロピルチオ] -3H-キナゾリン-4-オン] を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.16 (dd, J=1.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.70~7.66 (m, 2H), 7.60~7.50 (m, 3H), 7.35 (ddd, J=1.1 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=0.8 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.88 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.34 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.68~2.63 (m, 6H), 2.07~2.04 (m, 2H)

Mass, m/e: 431 (M^+), 157 (base)

実施例 2-9

実施例 2-1 と同様にして、5,6-ジメチル-2-[3-(4-ピロロ[1,2-a]

キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ] -3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (dd, $J=1.4\text{ Hz}$, 2.8 Hz , 1H),
7.79~7.76 (m, 1H), 7.70~7.69 (m, 2H), 7.36~7.28
5 (m, 2H), 6.82 (dd, $J=1.4\text{ Hz}$, 3.9 Hz , 1H), 6.79~6.78 (m, 1H), 3.85 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 3.29 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.72 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 2.63~2.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.05~2.01 (m, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 2920, 2824, 1668, 1518 cm^{-1}

10 Mass, m/e : 504 (M^+), 196 (base)

実施例 2-10

実施例 2-1 と同様にして、2-[3-(4-ピロロ [1, 2-a] キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 2.0 Hz , 1H),
7.79~7.76 (m, 1H), 7.69~7.67 (m, 1H), 7.35~7.28 (m, 1H), 6.83~6.82 (m, 1H), 6.78 (dd, $J=2.8\text{ Hz}$, 4.0 Hz , 1H), 3.86~3.84 (m, 4H), 3.29 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H),
2.94 ($J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 2.76~2.71 (m, 6H), 2.63~2.60 (m, 2H), 1.89~1.82 (m, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 2936, 1664, 1518 cm^{-1}

20 Mass, m/e : 530 (M^+), 196 (base)

実施例 2-11

25 実施例 2-1 と同様にして、2-[3-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ] -5, 6-ジメチル-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

Mass, m/e : 471 (M^+), 163 (base)

実施例 2-12

実施例 2-1 と同様にして、2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イ

ル) プロピルチオ] - 3H-チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.26~7.20 (m, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.91 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 4H), 3.34~3.31 (m, 2H), 2.71~2.65 (m, 6H), 2.08~2.02 (m, 2H)
 Mass, m/e : 437 (M^+), 157 (base)

実施例 2-13

実施例 2-1 と同様にして、5, 6-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イル
 ピペラジン-1-イル) ブター-2-エニルチオ] - 3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジ
 ン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.60~7.57 (m, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.23~7.20 (m, 1H), 6.94 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 5.88 (q, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 5.78 (q, $J=6.7\text{ Hz}$, 1H), 3.89 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 1H), 3.71 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.05 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 2.54 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

Mass, m/e : 477 (M^+), 157 (base)

実施例 2-14

実施例 2-1 と同様にして、6-プロピル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペ
 ラジン-1-イル) プロピルチオ] - 3H-ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=9.4\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.83 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 4H), 3.25 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 4H), 2.59~2.56 (m, 2H), 1.99 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 1.68 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 0.97 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 423 (M⁺), 157 (base)

実施例 2-15

実施例 2-1 と同様にして、5, 6-ジメチル-2-[3-[4-(3-メチルキノキサリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルスフファニル]-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.88 (dd, J=1.1 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=1.1 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J=1.1 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J=1.1 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 3.49 (t, J=4.4 Hz, 4H), 3.29 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.75 (t, J=4.4 Hz, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (q, J=7.0 Hz, 2H)

Mass, m/e : 480 (M⁺), 321, 253 (base)

実施例 2-16

実施例 2-6 において合成した 5-メチル-4-オキソ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3, 4-ジヒドロチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル 105 mg を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液に加え、70℃~100℃で 1 時間攪拌した。冷後、クロロホルムで洗浄し、水層を 2 規定塩酸で中和し、析出物を濾取、乾燥し、5-メチル-4-オキソ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3, 4-ジヒドロチエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸 100 mg (100%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.16 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.66~7.75 (m, 1H), 7.60~7.59 (m, 1H), 7.36~7.29 (m, 2H), 4.65~4.64 (m, 4H), 3.64~3.62 (m, 4H), 3.39~3.27 (m, 7H), 2.19~2.16 (m, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 3432, 1648, 1536 cm⁻¹

Mass, m/e : 451 (M⁺), 157 (base)

実施例 2-17

実施例 2-16 と同様にして、実施例 2-3 において合成した 5-メチル-4-オキソ

−2−[3−(4−ピリジン−2−イルピペラジン−1−イル)プロピルチオ]−3, 4−ジヒドロチエノ[2, 3−d]ピリミジン−6−カルボン酸エチルエステルより、5−メチル−4−オキソ−2−[3−(4−ピリジン−2−イルピペラジン−1−イル)プロピルチオ]−3, 4−ジヒドロチエノ[2, 3−d]ピリミジン−6−カルボン酸を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.11~8.09 (m, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.8\text{ Hz}, 7.0\text{ Hz}, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.64~6.61 (m, 1H), 3.53~5.49 (m, 4H), 3.21~3.20 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.66~2.54 (m, 4H), 2.52~2.47 (m, 4H), 1.92~1.85 (m, 2H)

10 IR (KBr) ν_{max} : 3464, 2928, 1664, 1534 cm^{-1}

Mass, m/e : 445 (M^+), 107 (base)

実施例 2-18

実施例 2-17において合成した 5−メチル−4−オキソ−2−[3−(4−ピリジン−2−イルピペラジン−1−イル)プロピルチオ]−3, 4−ジヒドロチエノ[2, 3−d]ピリミジン−6−カルボン酸 470mg を tert-ブタノール 20ml に溶解し、
 15 トリエチルアミン 107mg を加え、DPPA 305mg を加えた後、9時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製した。これを 4 規定塩酸ジオキサソール溶液 6ml に加え、一晚攪拌後、減圧下溶媒を留去した。クロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液
 20 で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝25：1）で精製し、6−アミノ−5−メチル−2−[3−(4−ピリジン−2−イルピペラジン−1−イル)プロピルチオ]−3H−チエノ[2, 3−d]ピリミジン−4−オン 78mg (18%) を得た。

実施例 2-19

25 実施例 2-18と同様にして、実施例 2-16において合成した 5−メチル−4−オキソ−2−[3−(4−キノリン−2−イルピペラジン−1−イル)プロピルチオ]−3, 4−ジヒドロチエノ[2, 3−d]ピリミジン−6−カルボン酸より 6−アミノ−5−メチル−2−[3−(4−キノリン−2−イルピペラジン−1−イル)プロピルチオ]−3H−チエノ[2, 3−d]ピリミジン−4−オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.02 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.57~7.50 (m, 2H), 7.24~7.21 (m, 2H), 5.45 (br s, 1H) 3.34~3.28 (m, 6H), 2.53~2.48 (m, 4H), 2.44 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 1.89~1.81 (m, 2H)

5 Mass, m/e: 466 (M^+), 157 (base)

実施例 2-20

実施例 2-1 と同様にして、2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキソ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレン-3 塩酸塩を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.62 (br s, 1H), 8.13 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.78~7.76 (m, 1H), 7.54~7.51 (m, 3H), 4.83 (br s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.71~3.68 (m, 4H), 3.25~3.24 (m, 2H), 3.13~3.12 (m, 2H), 2.69 (s, 7H), 2.24~2.19 (m, 2H)

15 Mass, m/e: 506 (M^+), 171 (base)

実施例 2-21

実施例 2-1 と同様にして、2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレン-3 塩酸塩を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.86 (br s, 1H), 9.89 (br s, 1H), 8.50 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 4.91 (br s, 2H), 4.32 (br s, 2H), 3.93~3.87 (m, 2H), 3.36~3.24 (m, 6H), 3.17~3.13 (m, 2H), 2.51~2.49 (m, 2H), 2.21 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)

25 Mass, m/e: 492 (M^+), 157 (base)

実施例 3: 前記式 (I) において、 X^1 が水素原子を表し、Yが直接結合である場合の化

化合物の合成実施例 3-1

ステップ 3-1-A: エチル 2-アミノ-4, 5-ジメチルチオフェン-3-カルボキシレート 996 mg を 4 規定塩酸ジオキサン溶液 10 ml に加え、5-ブロモペンタンニ
 5 トリル 972 mg を滴下した。室温で 6 時間攪拌した後、氷水へあけ、25%アンモニア
 水で中和し、析出物を濾取した。クロロホルム-エタノール混合溶媒で析出物を洗浄し、
 乾燥して 2-(4-ブロモブチル)-5, 6-ジメチル-3H-チエノ [2, 3-c] ピリミジン-4-オン 750 mg (48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.45 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 2.77 (t, $J=$
 10 6.3 Hz, 2H), 2.45 (d, $J=0.6\text{ Hz}$, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.
 00~1.98 (m, 4H)

Mass, m/e: 314 (M^+), 235 (base)

ステップ 3-1-B: ステップ 3-1-A で製造した 2-(4-ブロモブチル)-5, 6-
 15 ジメチル-3H-チエノ [2, 3-c] ピリミジン-4-オン 124 mg 及び 2-ピペ
 ラジン-1-イルキノリン 168 mg をテトラヒドロフラン 10 ml へ加え、2 時間加熱
 還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホ
 ルム: メタノール = 50:1) で精製し、5, 6-ジメチル-2-[4-(4-キノリン
 -2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-
 4-オン 74 mg (42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d,
 20 $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.3\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.5
 3 (ddd, 1.5 Hz, 6.9 Hz, 9.9 Hz, 1H), 7.24~7.20 (m, 1
 H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.86~3.84 (m, 4H), 2.75
 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.51~2.
 25 48 (m, 2H), 2.47 (d, $J=0.6\text{ Hz}$, 3H), 2.38 (d, $J=0.6\text{ Hz}$,
 3H), 1.91~1.87 (m, 2H), 1.72~1.64 (m, 2H)

IR (KBr) ν_{max} : 2924, 1664, 1594 cm^{-1}

Mass, m/e: 447 (M^+), 157 (base)

実施例 3-2

実施例 3-1 と同様にして、5, 6-ジメチル-2-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イルメチル)-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.88 (br s, 1H), 8.23 (dd, $J=1.8\text{ Hz}$, 5.4 Hz, 1H), 7.53~7.48 (m, 1H), 6.68~6.62 (m, 2H), 3.62 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 3.59 (s, 2H), 2.69 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.49 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 3H), 2.39 (s, 3H)
 Mass, m/e: 355 (M^+), 107 (base)

実施例 3-3

実施例 3-1 と同様にして、5, 6-ジメチル-2-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イルメチル)-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.88 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.56~7.53 (m, 1H), 7.26~7.20 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 3.83 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.72 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.50 (d, $J=0.6\text{ Hz}$, 3H), 2.39 (s, 3H)

Mass, m/e: 405 (M^+), 157 (base)

実施例 3-4

実施例 3-1 と同様にして、5, 6-ジメチル-2-(4-ピロロ [1, 2-a] キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イルメチル)-3H-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.88 (br s, 1H), 7.83~7.82 (m, 1H), 7.74~7.72 (m, 1H), 7.36~7.28 (m, 2H), 6.78~6.75 (m, 2H), 3.87 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.79 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 2.50 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 3H), 2.40 (s, 3H)

Mass, m/e: 444 (M^+), 196 (base)

実施例 3-5

実施例 3-1 と同様にして、2-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イルメチル)

ル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.86 (br s, 1H), 8.20~8.19 (m, 1H), 7.50 (ddd, $J=1.8\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 6.67
5 ~6.64 (m, 2H), 3.64~3.62 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.02~3.01 (m, 2H), 2.78 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 2.69 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 1.92~1.81 (m, 4H)

Mass, m/e : 381 (M^+), 107 (base)

実施例 3-6

10 実施例 3-1 と同様にして、2-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.91 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.61~7.60 (m, 1H),
15 7.55 (ddd, $J=1.4\text{ Hz}$, 7.1 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.27~7.23 (m, 1H), 6.99 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 3.38 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.03~3.02 (m, 2H), 2.78~2.76 (m, 2H), 2.72 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 4H), 1.92~1.82 (m, 4H)

Mass, m/e : 431 (M^+), 157 (base)

20 実施例 3-7

実施例 3-1 と同様にして、2-(4-ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イルメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.84~7.83 (m, 1H), 7.74 (dd, $J=1.7\text{ Hz}$, 8.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=1.7\text{ Hz}$, 7.7 Hz, 1H),
25 7.36~7.25 (m, 2H), 6.78~6.76 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 3.03~3.02 (m, 2H), 2.80~2.78 (m, 6H), 1.90~1.85 (m, 4H)

Mass, m/e : 470 (M^+), 196 (base)

実施例 3-8

実施例 3-1 と同様にして、2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.53 (m, 1H), 7.23~7.21 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.85~3.83 (m, 4H), 2.78~2.74 (m, 2H), 2.64~2.63 (m, 4H), 2.51~2.47 (m, 2H), 1.99~1.64 (m, 8H)
- 10 Mass, m/e: 473 (M^+), 157 (base)

実施例 3-9

実施例 3-1 と同様にして、5, 6-ジメチル-2-[4-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.18 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 4.9 Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J=1.8\text{ Hz}$, 7.3 Hz, 9.1 Hz, 1H), 6.64 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.62~6.60 (m, 1H), 3.63~3.61 (m, 4H), 2.75~2.74 (m, 4H), 2.49~2.45 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 1.92~1.84 (m, 2H), 1.70~1.62 (m, 2H)
- 20 IR (KBr) ν_{max} : 2836, 1664, 1594 cm^{-1}
- Mass, m/e: 397 (M^+), 107 (base)

実施例 3-10

実施例 3-1 と同様にして、2-[4-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

25 融点: 192.6~194.4°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.20 (br s, 1H), 8.18 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 4.9 Hz, 1H), 7.49~7.45 (m, 1H), 6.64 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.63~6.60 (m, 1H), 3.62 (t, $J=5.5\text{ Hz}$, 4H),

3. 01~2. 98 (m, 2H), 2. 78~2. 73 (m, 4H), 2. 59 (t, J=5. 2Hz, 4H), 2. 47 (t, J=7. 0Hz, 2H), 1. 92~1. 82 (m, 4H), 1. 69~1. 59 (m, 4H)

IR (KBr) ν_{\max} : 2928, 1664, 1954, 1482 cm^{-1}

5 Mass, m/e: 423 (M^+), 107 (base)

実施例 3-11

実施例 3-1と同様にして、5, 6-ジメチル-2-[4-(4-ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11. 30 (br s, 1H), 7. 81 (dd, J=1. 2Hz, 2. 7Hz, 1H), 7. 72 (dd, J=1. 5Hz, 8. 1Hz, 1H), 7. 67~7. 65 (m, 1H), 7. 34~7. 24 (m, 2H), 6. 79~6. 74 (m, 2H), 3. 90 (t, J=4. 8Hz, 4H), 2. 76 (t, J=7. 2Hz, 2H), 2. 67 (t, J=4. 8Hz, 4H), 2. 51 (t, J=6. 9Hz, 2H), 2. 4
15 8 (s, 3H), 2. 38 (s, 3H), 1. 94~1. 86 (m, 2H), 1. 72~1. 65 (m, 2H)

Mass, m/e: 486 (M^+), 196 (base)

実施例 3-12

20 実施例 3-1と同様にして、5, 6-ジメチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピル]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12. 92 (br s, 1H), 7. 99 (d, J=9. 3Hz, 1H), 7. 69 (d, J=8. 1Hz, 1H), 7. 60 (dd, J=1. 5Hz, 8. 1Hz, 1H), 7. 53 (ddd, J=1. 5Hz, 6. 9Hz, 8. 5Hz, 1H), 7. 25~7. 21 (m, 1H), 6. 99 (d, J=9. 3Hz, 1H), 4. 0
25 2 (t, J=5. 0Hz, 4H), 2. 89 (t, J=6. 2Hz, 2H), 2. 74 (t, J=5. 0Hz, 4H), 2. 60~2. 57 (m, 2H), 2. 45 (s, 3H), 2. 37 (d, J=0. 8Hz, 3H), 2. 01 (t, J=6. 2Hz, 2H)

Mass, m/e: 433 (M^+), 153 (base)

実施例 3-13

実施例 3-1 と同様にして、7-エトキシカルボニル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレンを得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.67 (br s, 2H), 4.18 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 3.81 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.76~3.72 (m, 2H), 3.10 (br s, 2H), 2.78 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.60 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.47 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 1.98~1.86 (m, 2H), 1.70~1.63 (m, 4H)

Mass, m/e : 546 (M^+), 157 (base)

15 実施例 3-14

実施例 3-1 と同様にして、7-ベンジルオキシカルボニル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレンを得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.53~7.49 (m, 1H), 7.36~7.29 (m, 5H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.96 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.82 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.79~3.75 (m, 2H), 3.11 (br s, 2H), 2.76 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.61 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.49~2.46 (m, 2H), 1.87 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.70~1.64 (m, 4H)

Mass, m/e : 395, 304 (base), 91

実施例 3-15

3-アミノ-7-tert-ブトオキシカルボニル-2-[4-(4-キノリン-2-

イルピペラジーン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン60mgを酢酸5mlおよび水2mlの混合液に溶解し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム10mgの水2ml溶液を滴下した。

30分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、得られた析出物をクロロホルム

- 5 で抽出、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して7-アセチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4', 3': 4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン52mg(99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.54 (br s, 1H), 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.79 (br s, 2H), 3.83~3.81 (m, 4H), 3.73 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 3.17~3.12 (m, 2H), 2.81~2.73 (m, 2H), 2.65~2.60 (m, 4H), 2.49 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.89 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 1.67 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e: 516 (M^+), 372, 157 (base)

実施例3-16

- 20 実施例3-14において合成した7-ベンジルオキシカルボニル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレン100mgへ臭化水素酢酸溶液5mlを加え、室温で攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレン78mg(100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.01 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.49 (m, 2H), 7.35~7.32 (m, 1

H), 7.29~7.20 (m, 1H), 4.03 (br s, 2H), 3.77~3.66 (m, 4H), 3.12~3.10 (m, 2H), 2.93 (br s, 2H), 2.67~2.64 (m, 2H), 2.49~2.46 (m, 4H), 2.36 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.76~1.70 (m, 2H), 1.55~1.50 (m, 2H)

5 Mass, m/e: 157 (base), 128

実施例 3-17

まず、実施例 3-1 と同様にして、7-ベンジルオキシカルボニル-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレン
10 ンを得た。次に、この化合物より、実施例 3-16 と同様にして、2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレン 3 臭化水素酸塩を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 12.47 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.12 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.86~7.82 (m, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.60~7.56 (m, 1H), 4.77~4.74 (m, 2H), 4.62~4.21 (m, 6H), 3.79~3.74 (m, 4H), 3.16~3.13 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.59~2.49 (m, 4H)

20 Mass, m/e: 488 (M⁺), 171 (base)

実施例 3-18

実施例 1-62 と同様にして、実施例 3-17 において合成した 2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレンより、7-アセチル-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4-オキサ-9-チア-1, 3, 7-トリアザ-9H-フルオレンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.75 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.23~7.22 (m, 2

H), 6.83 (s, 1H), 4.77 (br s, 4H), 3.78~3.72 (m, 6H), 3.19 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.13~3.04 (m, 2H), 2.61~2.53 (m, 6H), 2.59 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (q, J=6.9 Hz, 2H)

5 Mass, m/e: 225, 171 (base), 142

実施例4：前記式(I)において、X¹がアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は低級アルキリデンアミノ基を表し、Yが直接結合である場合の化合物の合成

10 実施例4-1

ステップ4-1-A：7規定アンモニアメタノール溶液へ、エチル 2-オキシシクロヘキサンカルボキシレート170gを加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた粗結晶を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、エチル 2-アミノシクロヘキサ-1-エンカルボキシレート152g (90%)を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃): 4.14 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.25 (d, J=5.9 Hz, 2H), 2.20 (d, J=5.9 Hz, 2H), 1.67~1.56 (m, 4H)

Mass, m/e: 169 (M⁺), 96 (base)

ステップ4-1-B：上記ステップ4-1-Aで合成したエチル 2-アミノシクロヘキサ-1-エンカルボキシレート42.3gをテトラヒドロフラン150mlに溶解し、ピリジン40gを加え、氷冷下、5-ブロモバレリルクロリドを滴下した。室温で一晩攪拌し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液、および、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=8：1) で精製し、エチル 2-(5-ブロモペンタノイルアミノ)シクロヘキサ-1-エンカルボキシレート76.6g (92%)を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃): 11.62 (br s, 1H), 4.22~4.09 (m, 2H), 3.42 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.97~2.94 (m, 2H), 2.34 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.32~2.23 (m, 2H), 1.94~1.88 (m,

2H), 1.85~1.79 (m, 2H), 1.65~1.56 (m, 4H), 1.30 (t, J=7.0 Hz, 3H)

Mass, m/e: 333 (M⁺), 55 (base)

ステップ4-1-C: 上記ステップ4-1-Bで合成したエチル 2-(5-ブromoペン

- 5 タノイルアミノ)シクロヘキサ-1-エンカルボキシレート66.5g、2-ピペラジン-1-イルキノリン46.9g及びトリエチルアミン22.3gをトルエン350mlに溶解し一晩加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル:メタノール=1:6:0.2) で精製し、エチル 2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]シクロヘキサ-1-エンカルボキシレート79.8g (86%)を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃): 11.61 (br s, 1H), 7.87 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58~7.56 (m, 1H), 7.51 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.16 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.74 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.97 (t, J=5.0 Hz, 2H), 2.56 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.43~2.90 (m, 6H), 1.74~1.70 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.28 (t, J=6.9 Hz, 2H)

Mass, m/e: 464 (M⁺), 157 (base)

ステップ4-1-D: 上記ステップ4-1-Cで合成したエチル 2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]シクロヘキサ-1-エンカルボキシレート8.0gをエタノール120mlに溶解し、ヒドラジン-水和物60mlを加え、4時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、クロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=50:1) で精製し、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン3.

8 g (51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.25~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.74 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.92 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.58~2.55 (m, 6H), 2.52~2.49 (m, 2H), 2.44 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.81~1.63 (m, 8H)

Mass, m/e : 432 (M^+), 157 (base)

10 実施例 4-2

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.74 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.74 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.92 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.56~2.54 (m, 6H), 2.53~2.50 (m, 2H), 2.44 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.82~1.62 (m, 8H)

20 Mass, m/e : 446 (M^+), 171 (base)

実施例 4-3

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.24 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.73 (ddd, $J=1.6\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.71~7.65 (m, 2H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 7.9 Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.4 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H),

4. 91 (s, 2H), 3. 75 (t, J=4. 8 Hz, 4H), 3. 07 (t, J=7. 7 Hz, 2H), 2. 58 (t, J=5. 0 Hz, 4H), 2. 48 (t, J=7. 3 Hz, 2H), 1. 95~1. 87 (m, 2H), 1. 76~1. 69 (m, 2H)

Mass, m/e : 428 (M⁺), 157 (base)

5 実施例 4-4

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8. 24 (dd, J=1. 5 Hz, 8. 1 Hz, 1H), 7. 77~7. 65 (m, 4H), 7. 51 (ddd, J=1. 5 Hz, 6. 9 Hz, 8. 5 Hz, 1H), 7. 47~7. 42 (m, 1H), 7. 23~7. 21 (m, 1H), 6. 83 (s, 1H), 4. 91 (s, 2H), 3. 74 (t, J=5. 0 Hz, 4H), 3. 07 (t, J=7. 3 Hz, 2H), 2. 58 (t, J=5. 4 Hz, 4H), 2. 48 (t, J=7. 3 Hz, 2H), 1. 91 (q, J=7. 7 Hz, 2H), 1. 74 (q, J=7. 7 Hz, 2H)

15 Mass, m/e : 428 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-5

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(3-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7. 83 (d, J=8. 5 Hz, 1H), 7. 77 (s, 1H), 7. 60 (d, J=8. 1 Hz, 1H), 7. 52 (ddd, J=1. 5 Hz, 6. 9 Hz, 8. 5 Hz, 1H), 7. 31 (ddd, J=1. 1 Hz, 6. 9 Hz, 8. 1 Hz, 1H), 4. 98 (s, 2H), 3. 35~3. 33 (m, 4H), 2. 93 (t, J=7. 3 Hz, 2H), 2. 64 (br s, 4H), 2. 59 (t, J=6. 2 Hz, 2H), 2. 53~2. 50 (m, 2H), 2. 47 (t, J=7. 3 Hz, 2H), 2. 42 (d, J=0. 8 Hz, 3H), 1. 83~1. 65 (m, 8H)

25 Mass, m/e : 446 (M⁺), 171 (base)

実施例 4-6

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(3, 4-ジメチルキノリ

ン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.37~7.35 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.27 (br s, 4H), 2.93 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.64 (br s, 4H), 2.59 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.52 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.47~2.46 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.81~1.67 (m, 8H)

Mass, m/e : 460 (M^+), 185 (base)

10 実施例4-7

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[c]キノリン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.80 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.53~7.49 (m, 1H), 7.30~7.26 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.57 (br s, 4H), 3.17 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 3.04 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.93 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.60~2.57 (m, 6H), 2.52 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.47~2.44 (m, 2H), 2.22 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.82~1.65 (m, 8H)

Mass, m/e : 472 (M^+), 197 (base)

実施例4-8

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(7,8,9,10-テトラヒドロフェナントリジン-6-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.84~7.80 (m, 2H), 7.53 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.37~7.33 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.31 (br s, 4H), 3.10 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 2.95~2.91 (m, 2H), 2.76 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 2.62 (br s, 4H), 2.60~2.5

7 (m, 2H), 2.52 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.49~2.45 (m, 2H),
1.98~1.93 (m, 2H), 1.82~1.65 (m, 10H)

Mass, m/e : 486 (M^+), 211 (base)

実施例 4-9

5 実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(3,4-ジメチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル] -3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.25~8.23 (m, 1H), 7.87 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 7.85~7.82 (m, 1H), 7.66 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H),
10 7.44 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.33 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.28 (br s, 4H), 3.10~3.06 (m, 2H), 2.65 (br s, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.53~2.49 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.95~1.88 (m, 2H), 1.
15 77~1.69 (m, 2H)

Mass, m/e : 456 (M^+), 185 (base)

実施例 4-10

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [c] キノリン-4-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル] -3H-キ
20 ナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.24 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.73 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.67~7.63 (m, 2H), 7.51 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.47~7.42 (m, 2H), 7.28 (dd
25 d, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.58 (br s, 4H), 3.19~3.15 (m, 2H), 3.10~3.03 (m, 4H), 2.62 (br s, 4H), 2.49 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.23 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.91 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.75~1.71 (m, 2H)

Mass, m/e : 468 (M⁺), 197 (base)

実施例 4-11

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(7, 8, 9, 10-テトラヒドロフェナントリジン-6-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル] -3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.24 (dd, J=1.5 Hz, 8.5 Hz, 1H),
7.84~7.80 (m, 2H), 7.73 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H),
4.95 (s, 2H), 3.32 (br s, 4H), 3.11~3.06 (m, 4H), 2.76 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.64 (br s, 4H), 2.51 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.00~1.88 (m, 2H), 1.79~1.71 (m, 2H)

Mass, m/e : 482 (M⁺), 211 (base)

15 実施例 4-12

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-ピリド[3, 2-d] ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.83 (dd, J=1.5 Hz, 4.2 Hz, 1H),
8.01 (dd, J=1.5 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.70~7.64 (m, 2H), 7.58 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.76 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.10 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.59 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.48 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.92 (q, J=7.7 Hz, 2H), 1.76~1.71 (m, 2H)

25 Mass, m/e : 429 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-13

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-ピロロ[1, 2-a] キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-キナゾリン-4-オンを得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.24 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 7.7 Hz , 1H), 7.80 (m, 1H), 7.75~7.73 (m, 1H), 7.72 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 5.4 Hz , 1H), 7.67~7.66 (m, 1H), 7.65~7.64 (m, 1H), 7.46~7.43 (m, 1H), 7.33~7.28 (m, 1H), 7.27~7.23 (m, 1H), 6.77 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 3.9 Hz , 1H), 6.75~6.73 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.82 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.08 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.65 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.50 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.91 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.77~1.69 (m, 2H)
- 5 Mass, m/e : 429 (M^+), 157 (base)

実施例 4-14

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-ピロロ[1,2-a]キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オンを得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.84 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 4.2 Hz , 1H), 8.00 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.1 Hz , 1H), 7.80 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 2.7 Hz , 1H), 7.71 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1H), 7.66 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 3.1 Hz , 1H), 7.65~7.64 (m, 1H), 7.33~7.22 (m, 2H), 6.77~6.73 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.82
- 20 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.10 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.65 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.51 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.92 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.73 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)
- Mass, m/e : 468 (M^+), 196 (base)

実施例 4-15

- 25 実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-7-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.16 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (dddd, $J=1.5$

Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.76 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.06 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.58 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.48 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.90 (q, J=7.7 Hz, 2H), 1.71 (q, J=7.3 Hz, 2H)

Mass, m/e: 462 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-16

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6-ブロモ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.37 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=2.3 Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.54~7.50 (m, 2H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.75 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.06 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.58 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.48 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.90 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.71 (t, J=7.7 Hz, 2H)

Mass, m/e: 506 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-17

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6, 7, 8-トリメトキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.87 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=1.2 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J=1.5 Hz, 7.0 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (ddd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.07 (t, J=7.7 Hz, 2H)

7 Hz, 2H), 2.58 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.47 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.92 (q, J=7.7 Hz, 2H), 1.72 (q, J=7.7 Hz, 2H)
 Mass, m/e: 157 (base)

実施例 4-18

- 5 実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-オンを得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=1.5 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H),
 10 7.27 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.75 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.08 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.58 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.47 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.89 (q, J=7.7 Hz, 2H), 1.71 (q, J=7.7 Hz, 2H)
 15 Mass, m/e: 434 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-19

- 実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-8-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-キナゾリン-4-オンを得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.08 (dd, J=0.8 Hz, 8.1 Hz, 1H),
 20 7.88 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J=1.5 Hz, 6.2 Hz, 7.7 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.76 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.07 (t, J=7.7 Hz, 2H),
 25 2.59 (t, J=5.4 Hz, 4H), 2.50 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.95 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.77~1.73 (m, 2H)
 Mass, m/e: 442 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-20

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6-メチル-2-[4-(4-キノリン-2

－イルピペラジン－１－イル）ブチル]－３H－キナゾリン－４－オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59~7.50 (m, 4H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.90 (s, 2H),
 5 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.06 (t, $J=1.7\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.49~2.44 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.90 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.72 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 442 (M^+), 157 (base)

実施例 4-21

- 10 実施例 4-1 と同様にして、３-アミノ－５-メチル－２-[４-(４-キノリン－２-イルピペラジン－１-イル)ブチル]－３H－キナゾリン－４－オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.08 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.59~7.54 (m, 2H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.32 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.23~7.20 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.89 (s, 2H),
 15 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.07 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.49 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.93 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.77~1.70 (m, 2H)

Mass, m/e : 442 (M^+), 157 (base)

- 20 実施例 4-22

実施例 4-1 と同様にして、３-アミノ－２-[４-[４-(５-メトキシキノリン－２-イル)ピペラジン－１-イル]ブチル]－３H－キナゾリン－４－オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.28 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 8.25~8.23 (m, 1H), 7.66 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.47~7.40 (m, 2H), 7.32 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.07 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 2.48 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.91 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H),

1. 76 ~ 1.69 (m, 2H)

Mass, m/e : 458 (M⁺), 187 (base)

実施例 4-23

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.88 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.42 (d, J=5.8, 1H), 7.23 ~ 7.18 (m, 2H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J=6.9 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.75 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.07 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.58 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.48 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.89 ~ 1.87 (m, 2H), 1.72 ~ 1.70 (m, 2H)

Mass, m/e : 434 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-24

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-8-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.16 (dd, J=1.5 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=1.5 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.38 ~ 7.34 (m, 1H), 7.23 ~ 7.19 (m, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.76 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.12 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.60 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.50 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.95 (q, J=7.7 Hz, 2H), 1.75 (q, J=7.7 Hz, 2H)

Mass, m/e : 462 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-25

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-5-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.88 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.69 (d,

J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 ~ 7.50 (m, 4H), 7.44 (dd, J = 2.7 Hz, 6.6 Hz, 1H), 7.23 ~ 7.19 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.76 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.05 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.89 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.75 ~ 1.69 (m, 2H)
 5 Mass, m/e : 462 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-26

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-ベンゾ[g]キナゾリン-4-オンを得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.87 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 ~ 7.58 (m, 2H), 7.55 ~ 7.51 (m, 2H), 7.24 ~ 7.20 (m, 1H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.77 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.11 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.51 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.96 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.76 (q, J = 7.7 Hz, 2H)
 15

Mass, m/e : 478 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-27

20 実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-8-フルオロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.66 ~ 7.62 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 ~ 7.51 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 ~ 7.19 (m, 1H), 7.11 ~ 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.76 (br s, 4H), 3.06 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.59 (br s, 4H), 2.50 ~ 2.46 (m, 2H), 1.92 ~ 1.87 (m, 2H), 1.72 ~ 1.70 (m, 2H)
 25

Mass, m/e : 446 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-28

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-5-ヒドラジノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.15 (s, 2H), 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.55~7.50 (m, 2H), 7.23~7.19 (m, 1H), 7.00 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 6.87~6.85 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.76~3.74 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.00 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.47 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.87 (q, 2H), 1.72~1.68 (m, 2H)
Mass, m/e : 446 (M^+), 157 (base)

実施例 4-29

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-7-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.11 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.23~7.19 (m, 2H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.07~3.04 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.49~2.46 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.90 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.72 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H)
Mass, m/e : 442 (M^+), 157 (base)

実施例 4-30

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-5-メチル-4-オキソ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -3,4-ジヒドロチエノ [2,3-d] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.52 (m,

1 H), 7. 23~7. 21 (m, 1 H), 6. 97 (d, J=9. 2 Hz, 1 H), 4. 8
 8 (s, 2 H), 3. 75 (t, J=5. 0 Hz, 4 H), 3. 06 (t, J=5. 0 Hz,
 2 H), 2. 93 (s, 3 H), 2. 58 (t, J=5. 0 Hz, 4 H), 2. 48~2. 4
 5 (m, 2 H), 1. 88~1. 86 (m, 2 H), 1. 71~1. 69 (m, 2 H), 1.
 5 39 (t, J=6. 9 Hz, 3 H)
 Mass, m/e: 520 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-31

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(5-メトキシキノリン-
 2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キ
 10 ナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8. 28 (d, J=9. 6 Hz, 1 H), 7. 44~7.
 40 (m, 1 H), 7. 28 (d, J=7. 7 Hz, 1 H), 6. 92 (d, J=9. 2 H
 z, 1 H), 6. 58 (d, J=7. 3 Hz, 1 H), 4. 94 (s, 2 H), 3. 98 (s,
 3 H), 3. 75 (t, J=5. 0 Hz, 4 H), 2. 94~2. 90 (s, 3 H), 2. 6
 15 0~2. 55 (m, 6 H), 2. 44 (t, J=7. 7 Hz, 2 H), 1. 83~1. 60
 (m, 8 H)

Mass, m/e: 462 (M⁺), 187 (base)

実施例 4-32

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6-フェニル-2-[4-(4-キノリン-
 20 2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナ
 ゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7. 88 (d, J=8. 8 Hz, 1 H), 7. 79 (d,
 J=8. 4 Hz, 1 H), 7. 58 (d, J=8. 1 Hz, 1 H), 7. 52 (ddd, J
 =1. 2 Hz, 6. 9 Hz, 8. 1 Hz, 1 H), 7. 34~7. 19 (m, 6 H), 6.
 25 98 (d, J=9. 2 Hz, 1 H), 4. 96 (s, 2 H), 3. 76 (t, J=5. 0 H
 z, 4 H), 2. 95 (t, J=7. 7 Hz, 2 H), 2. 75 (m, 2 H), 2. 58 (t,
 J=5. 0 Hz, 4 H), 2. 46 (t, J=7. 3 Hz, 2 H), 2. 16~2. 12 (m,
 1 H), 1. 96~1. 61 (m, 8 H)

Mass, m/e: 508 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-33

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(4,8-ジメチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.63 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 7.15~7.12 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.93 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.60~2.56 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.53~2.50 (m, 2H), 2.44 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.84~1.61 (m, 8H)

Mass, m/e: 460 (M^+), 185 (base)

実施例 4-34

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-[4-(4,8-ジメチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.24 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.76~7.71 (m, 1H), 7.66 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.47~7.43 (m, 1H), 7.40 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 7.15~7.12 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.08 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.60~2.58 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.93~1.87 (m, 2H), 1.75~1.71 (m, 2H)

Mass, m/e: 456 (M^+), 185 (base)

実施例 4-35

- 25 実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-5,6-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.5

2 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.5 Hz , 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.04 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.57 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.46~2.44 (m, 2H), 2.46 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 3H),
 5 2.37 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 3H), 1.88~1.82 (m, 2H), 1.72~1.66 (m, 2H)

Mass, m/e : 462 (M^+), 157 (base)

実施例4-36

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-8-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-
 10 -イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾ
 リン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 4.9
 15 2 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.92 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.66~2.65 (m, 1H), 2.57 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.56~2.40 (m, 4H), 1.87~1.57 (m, 11H)

Mass, m/e : 446 (M^+), 157 (base)

実施例4-37

20 実施例4-1と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラ
 ジン-1-イル)ブチル]-5, 5a, 6, 7, 8, 9, 9a, 10-オクタヒドロ-3
 H-ベンゾ [g] キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.5 Hz , 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.
 25 97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.95~2.90 (m, 2H), 2.64~2.57 (m, 8H), 2.45 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.04~1.98 (m, 2H), 1.83~1.40 (m, 14H)

Mass, m/e : 486 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-38

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-5, 7-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.88 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.75 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.91 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.57 (m, 6H), 2.44 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.27~2.22 (m, 1H), 2.03~1.98 (m, 1H), 1.84~1.63 (m, 6H), 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.6 Hz, 3H)

Mass, m/e : 460 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-39

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-5, 6, 7-トリヒドロ-3H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.88 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=1.2 Hz, 7.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.75 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.97 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.86~2.80 (m, 4H), 2.57 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.45 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.08 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.84~1.78 (m, 2H), 1.70~1.61 (m, 2H)

Mass, m/e : 418 (M⁺), 402, 157 (base)

実施例 4-40

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-8-メトキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=0.8\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.39~7.36 (m, 1H), 7.22~7.20 (m, 1H), 7.17 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.75 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 3.12 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.47 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.94~1.86 (m, 2H), 1.75~1.68 (m, 2H)
 Mass, m/e : 458 (M^+), 442, 157 (base)

10 実施例4-41

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-6, 7-ジメトキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.99 (br s, 6H), 3.75 (m, 4H), 3.05 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.63 (m, 4H), 2.51 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 1.92~1.86 (m, 2H), 1.78~1.71 (m, 2H)
 Mass, m/e : 488 (M^+), 472, 157 (base)

実施例4-42

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8, 9-ペンタヒドロ-3H-シクロヘプタ[d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.22~7.20 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.91 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.75 (t, $J=8.5\text{ Hz}$, 2

H), 2.58 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.45 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.83~1.78 (m, 4H), 1.70~1.60 (m, 6H)

Mass, m/e: 446 (M⁺), 430, 157 (base)

実施例4-43

- 5 実施例4-1と同様にして、4-アミノ-12-メチル-5-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-4, 6, 12-トリアザートリシクロ[7.2.1.0*^{2,7}]*]ドデカ-2(7), 5-ジエン-3-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.87 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.53~7.50 (m, 10 1H), 7.23~7.21 (m, 1H), 6.95 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.74 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.87 (t, J=5.3 Hz, 4H), 2.56~2.53 (m, 4H), 2.45~2.37 (m, 4H), 2.06~1.54 (m, 8H)

Mass, m/e: 281, 255, 171, 157 (base), 145, 128

15 実施例4-44

ステップ4-44-A: 実施例4-1と同様にして、3-アミノ-6-tert-ブトキシカルボニル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=1.2 Hz, 7.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.75 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.65 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.95 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.57 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.45 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.84~1.77 (m, 2H), 1.70~1.64 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

Mass, m/e: 533 (M⁺), 433, 157 (base)

ステップ4-44-B: 上記ステップ4-44-Aで合成した3-アミノ-6-tert

t-ブトキシカルボニル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン 53mg を 4 規定塩酸ジオキサン溶液 10ml に加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝9：1）で精製し、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン 39mg (90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.23~7.17 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.75 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 3.10 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 2.95 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.62 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 4H), 2.45 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.35 (s, 1H), 1.83~1.79 (m, 2H), 1.69~1.64 (m, 2H)

Mass, m/e: 433 (M^+ , base), 417, 157

実施例 4-45

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.95 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.70 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.01~2.98 (m, 2H), 2.61~2.50 (m, 8H), 2.47~2.44 (m, 2H), 2.05 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 1.82~1.70 (m, 4H)

Mass, m/e: 418 (M^+), 157 (base)

実施例 4-46

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-2-[2-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.96 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.72 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.14 (t, $J=6.5\text{ Hz}$, 2H), 2.86 (t, $J=6.5\text{ Hz}$, 2H), 2.69 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.59 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.53 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 1.81~1.72 (m, 4H)
 Mass, m/e : 404 (M^+), 157 (base)

実施例4-47

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ペンチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.89 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.60~2.55 (m, 6H), 2.53~2.50 (m, 2H), 2.40 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.81~1.71 (m, 6H), 1.64~1.57 (m, 2H), 1.50~1.44 (m, 2H)
 Mass, m/e : 446 (M^+), 157 (base)

実施例4-48

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-7-tert-ブチルオキシカルボニル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4', 3':4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d,

$J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.56~7.60 (m, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.60 (br s, 2H), 3.68~3.78 (m, 6H), 3.00~3.12 (m, 4H), 2.55~2.60 (m, 4H), 2.46 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 1.82~1.91 (m, 2H), 1.66~1.73 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)
 Mass, m/e: 589 (M^+), 489, 445, 157 (base)

実施例 4-49

実施例 4-1 と同様にして、7-アセチル-3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イル)ブチル] 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド [4', 3': 4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.90 (br s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.72~3.80 (m, 6H), 3.13~3.18 (m, 2H), 3.04 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 4H), 2.60 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.48 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.87 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 1.70 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H)
 Mass, m/e: 531 (M^+), 387, 157 (base)

実施例 4-50

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.73~3.79 (m, 4H), 2.96~3.05 (m, 4H),

2. 75 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 2. 58 (br s, 4H), 2. 46 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1. 81~1. 92 (m, 6H), 1. 65~1. 74 (m, 2H)
 Mass, m/e : 488 (M^+), 472, 344, 157 (base)

実施例 4-51

5 実施例 4-1 と同様にして、7-アセチル-3-アミノ-2-[4-[4-(4-フェニルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリド[4', 3': 4, 5] チエノ[2, 3-d] ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7. 75~7. 77 (m, 2H), 7. 70 (dd, $J=3.1\text{ Hz}$, 5. 2 Hz, 1H), 7. 61 (dd, $J=1.1\text{ Hz}$, 8. 5 Hz, 2),
 10 7. 45~7. 56 (m, 4H), 7. 16 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 6. 9 Hz, 8. 5 Hz, 1H), 4. 90 (s, 2H), 3. 71~3. 83 (m, 6H), 3. 15 (t, $J=5.7\text{ Hz}$, 2H), 3. 04 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 4H) 2. 58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2. 46 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2. 20 (s, 3H), 1. 87 (q,
 15 $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1. 62~1. 74 (m, 2H)
 Mass, m/e : 607 (M^+), 279, 149 (base)

実施例 4-52

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8. 19 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7. 87 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7. 68 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7. 66 (dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 8. 4 Hz, 1H), 7. 60 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7. 56~7. 59 (m, 1H), 7. 52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6. 9 Hz, 8. 5 Hz, 1H),
 20 7. 21 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6. 9 Hz, 8. 5 Hz, 1H), 6. 96 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4. 90 (br s, 2H), 3. 75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3. 05 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 2. 58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2. 47 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 1. 89 (q, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 1. 71 (q, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H)
 25 Mass, m/e : 462 (M^+), 446, 157 (base)

実施例 4-53

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6-メトキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59~7.61 (m, 1H), 7.58 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, $J=3.0\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.21 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.73~3.77 (4H, m), 3.05 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 1.89 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 1.71 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H)

Mass, m/e : 458 (M^+), 442, 157 (base)

実施例 4-54

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-7-トリフルオロメチル-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.35 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=0.8\text{ Hz}$, 7.7 Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.09 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.49 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.92 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.72 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 496 (M^+), 480, 157

実施例 4-55

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-3H-ピリド[3', 2'-4, 5]チエノ[3, 2-d]ピ

リジン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.75 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 4.5 Hz , 1H),
 8.54 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1H), 7.87 (d, $J=8.9\text{ Hz}$,
 1H), 7.67 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.56~7.60 (m, 1H), 7.5
 5 2 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz , 8.5 Hz , 1H), 7.45 (dd, $J=4.6\text{ Hz}$,
 8.1 Hz , 1H), 7.21 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.0 Hz , 8.5 Hz , 1H),
 6.96 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.71~3.
 79 (m, 4H), 3.14 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=5.0\text{ Hz}$,
 4H), 2.50 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.95 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2
 10 H), 1.74 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e : 485 (M^+), 470, 341, 157 (base)

実施例 4-56

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6-フルオロ-2-[4-(4-キノリン-
 2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (dd,
 $J=2.7\text{ Hz}$, 8.5 Hz , 1H), 7.72~7.65 (m, 2H), 7.59 (dd,
 $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz ,
 8.5 Hz , 1H), 7.46 (dt, $J=2.7\text{ Hz}$, 8.5 Hz , 1H), 7.22 (d
 15 dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.1 Hz , 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$,
 1H), 4.92 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.07 (t, J
 20 $=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.49 (t, $J=7.7\text{ Hz}$,
 2H), 1.91 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.73 (q, $J=7.7\text{ Hz}$,
 2H)

Mass, m/e : 446 (M^+), 157 (base)

25 実施例 4-57

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-7-フルオロ-2-[4-(4-キノリン-
 2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.25 (dd, $J=6.2\text{ Hz}$, 8.9 Hz , 1H),
 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.5

9 (d d, J=1.2 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d d d, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d d, J=2.7 Hz, 9.6 Hz, 1H), 7.22 (d d d, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d t, J=2.3 Hz, 8.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.76 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.07 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.59 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.49 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.91 (q, J=7.7 Hz, 2H), 1.73 (q, J=7.7 Hz, 2H)

Mass, m/e: 446 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-58

10 実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-チエノ[3,4-d]ピリミジン-4-オンを得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.02 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.58~7.48 (m, 2H), 7.35~7.28 (m, 2H), 7.25~7.18 (m, 2H), 5.51 (br s, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.27 (br s, 2H), 2.53~2.24 (m, 6H), 1.68~1.49 (m, 4H)

Mass, m/e: 434 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-59

20 実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-7-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.59 (d d, J=1.2 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d d d, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (d d d, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.76 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.93 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.74~2.63 (m, 2H), 2.58 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.49~2.37 (m, 3H), 2.28~2.18 (m, 1H), 1.92~1.75 (m, 4H), 1.72~1.59 (m, 2H), 1.34~1.22 (m, 1H), 1.0

6 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 446 (M^+), 157 (base)

実施例 4-60

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-
5 -イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キノゾ
リン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d,
 $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.5
3 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=$
10 1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H),
4.95 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.93 (t, $J=7.$
7 Hz, 2H), 2.77~2.69 (m, 1H), 2.67~2.60 (m, 2H), 2.
58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.45 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.09~
1.98 (m, 1H), 1.92~1.62 (m, 6H), 1.45~1.32 (m, 1H),
15 1.08 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 446 (M^+), 157 (base)

実施例 4-61

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6-エチル-2-[4-(4-キノリン-2-
20 -イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キノゾ
リン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d,
 $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=8.$
1 Hz, 1H), 7.22 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$,
1H), 4.95 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.93 (t, J
25 =7.3 Hz, 2H), 2.80~2.72 (m, 1H), 2.66~2.53 (m, 6H),
2.45 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.09~1.98 (m, 1H), 1.98~1.
89 (m, 1H), 1.81 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.72~1.30 (m, 6
H), 0.98 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 460 (M^+), 157 (base)

実施例 4-6 2

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6, 7-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.00~2.86 (m, 2H), 2.73~2.52 (m, 6H), 2.45 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.40~2.25 (m, 2H), 2.04~1.90 (m, 2H), 1.86~1.76 (m, 2H), 1.73~1.59 (m, 2H), 0.95~0.89 (m, 6H)

Mass, m/e : 460 (M^+), 157 (base)

実施例 4-6 3

- 15 実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-6-tert-ブチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.94 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.76~2.54 (m, 7H), 2.45 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.20~2.10 (m, 1H), 2.04~1.96 (m, 1H), 1.86~1.76 (m, 2H), 1.72~1.57 (m, 2H), 1.39~1.23 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)

Mass, m/e : 488 (M^+), 157 (base)

実施例 4-6 4

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-5, 7, 7-トリメチル-2-[4-(4-

キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.5 Hz , 1H), 7.22 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.1 Hz , 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.00~2.80 (m, 3H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.52~2.42 (m, 3H), 2.32~2.25 (m, 1H), 1.87~1.62 (m, 5H), 1.33 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 1.23~1.15 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)

Mass, m/e : 474 (M^+), 157 (base)

実施例4-65

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.60 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.32~7.27 (m, 1H), 7.10~7.04 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.65 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.92 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.62~2.49 (m, 8H), 2.45 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.85~1.60 (m, 8H)

Mass, m/e : 438 (M^+), 422 (base)

実施例4-66

実施例4-1と同様にして、3-アミノ-6,6-エチレンジオキシー-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 7.7 Hz , 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.1 Hz , 1H), 7.22 (ddd, $J=$

1. 2 Hz, 6. 9 Hz, 8. 1 Hz, 1H), 6. 98 (d, J=9. 2 Hz, 1H),
 4. 94 (s, 2H), 4. 07~3. 98 (m, 4H), 3. 76 (t, J=5. 0 Hz,
 4H), 2. 94 (t, J=7. 7 Hz, 2H), 2. 85 (t, J=6. 9 Hz, 2H),
 2. 75 (s, 2H), 2. 58 (t, J=5. 0 Hz, 4H), 2. 45 (t, J=7.
 5 3 Hz, 2H), 1. 96 (t, J=6. 9 Hz, 2H), 1. 80 (q, J=7. 7 Hz,
 2H), 1. 72~1. 59 (m, 2H)

Mass, m/e: 490 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-67

実施例 4-66 で合成した 3-アミノ-6, 6-エチレンジオキシ-2-[4-(4-
 10 キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-
 3H-キナゾリン-4-オン 229 mg 及びピリジニウム p-トルエンスルホン酸 59
 mg をアセトン 29 ml 及び水 1 ml の混合溶液に加え、112 時間加熱還流した。冷後、
 塩化メチレンで抽出し、水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1: 9) で精
 15 製し、6, 6-エチレンジオキシ-3-イソプロピリデンアミノ-2-[4-(4-キノ
 リン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-
 キナゾリン-4-オン 194 mg (78%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7. 89 (d, J=9. 2 Hz, 1H), 7. 70 (d,
 J=8. 5 Hz, 1H), 7. 59 (dd, J=1. 2 Hz, 8. 5 Hz, 1H), 7. 5
 20 3 (ddd, J=1. 5 Hz, 6. 9 Hz, 8. 5 Hz, 1H), 7. 22 (ddd, J=
 1. 2 Hz, 6. 9 Hz, 8. 1 Hz, 1H), 6. 98 (d, J=9. 2 Hz, 1H),
 4. 08~3. 99 (m, 4H), 3. 76 (t, J=5. 0 Hz, 4H), 2. 86 (t,
 J=6. 6 Hz, 2H), 2. 75 (br s, 2H), 2. 63 (t, J=7. 3 Hz,
 2H), 2. 57 (t, J=5. 0 Hz, 4H), 2. 45~2. 37 (m, 2H), 1. 9
 25 7 (t, J=6. 9 Hz, 2H), 1. 66~1. 57 (m, 2H), 1. 59 (s, 6H),
 1. 31~1. 24 (m, 2H)

Mass, m/e: 530 (M⁺), 157 (base)

実施例 4-68

水素化ホウ素ナトリウム 300 mg をメタノール 10 ml に加え、この混合物に氷冷下

にて、実施例 4-67 で合成した 6, 6-エチレンジオキシ-3-イソプロピルピリデンアミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン 145 mg のメタノール 10 ml 溶液を滴下し、室温に戻して 1 時間攪拌した。減圧下にて留去した後、水を加え、塩化メチレンで抽出し、水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン=2:23）で精製し、6, 6-エチレンジオキシ-3-イソプロピルアミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン 89 mg (61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 5.33 (d, $J=4.6\text{ Hz}$, 1H), 4.09~3.99 (m, 4H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.41~3.32 (m, 1H), 2.84 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.58 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.43 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.96 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 1.82~1.72 (m, 2H), 1.67~1.56 (m, 4H), 1.16~1.01 (m, 6H)

Mass, m/e: 532 (M^+), 157 (base)

20 実施例 4-69

6 規定塩酸 40 ml に実施例 4-66 で合成した 3-アミノ-6, 6-エチレンジオキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン 2.72 g を加え 1 時間加熱還流した。冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン=2:23）で精製し、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4, 6-ジオキサキナゾリン 1.77 g (71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d,

$J=8.5\text{ Hz}$, 1 H), 7.60 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1 H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.5 Hz , 1 H), 7.23 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.1 Hz , 1 H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4 H), 3.39 (s, 2 H), $3.06\sim 2.95$ (m, 4 H), 2.66 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2 H), 2.59 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4 H), 2.47 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2 H), $1.89\sim 1.79$ (m, 2 H), $1.74\sim 1.64$ (m, 2 H)

Mass, m/e : 446 (M^+), 157 (base)

実施例 4-70

- 10 水素化ホウ素ナトリウム 500 mg をメタノール 25 ml に加え、この混合物に氷冷下にて、実施例 4-69 で合成した 3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)ブチル]-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-4, 6-ジオキサキナゾリン 1.00 g のメタノール 25 ml 溶液を滴下し、室温に戻して 3 時間攪拌した。減圧下にて留去した後、水を加え、塩化メチレンで抽出し、水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール: 塩化メチレン = 1 : 9) で精製し、3-アミノ-6-ヒドロキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン 520 mg (52%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1 H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1 H), 7.59 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1 H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.5 Hz , 1 H), 7.22 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.1 Hz , 1 H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1 H), 4.97 (s, 2 H), $4.24\sim 4.16$ (m, 1 H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4 H), 2.93 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2 H), $2.88\sim 2.76$ (m, 2 H), $2.69\sim 2.49$ (m, 6 H), 2.45 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2 H), $2.01\sim 1.61$ (m, 6 H)

Mass, m/e : 448 (M^+), 157 (base)

実施例 4-71

実施例 4-1 と同様にして、3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)ブチル]-6-トリフルオロメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-

3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.5 Hz , 1H), 7.23 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.1 Hz , 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.79~3.74 (m, 4H), 2.98~2.90 (m, 3H), 2.82~2.32 (m, 10H), 2.23~2.15 (m, 1H), 1.86~1.62 (m, 5H)

Mass, m/e : 500 (M^+), 157 (base)

10

実施例5：前記式(I)において、 X^1 が水素原子を表し、Yが窒素原子を表す場合の化合物の合成

実施例5-1

ステップ5-1-A:メタノール14mlに室温攪拌下にてナトリウム256mgを加え、次いでニトログアニジン1.04gを加えて45分間加熱還流し、次いで2-シクロヘキサノンカルボン酸エチルエステル1.70gを加えて9時間加熱還流した。冷後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水を加え、酢酸で酸性とした後、析出物を濾取、乾燥して2-ニトロアミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン1.76g(84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.56~2.45 (m, 2H) 2.30~2.19 (m, 2H), 1.74~1.58 (m, 4H)

Mass, m/e : 210 ($(\text{M}+1)^+$), 122 (base)

ステップ5-1-B: 2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)プロピル]イソインドール-1,3-ジオン1.52gのエタノール30ml溶液に、ヒドラジーン-水和物1.50gのエタノール10ml溶液を加え、7時間加熱還流した。冷後、不溶物を濾別して、溶媒を減圧下留去した。5規定水酸化ナトリウムでアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、3-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)プロピルアミン0.99g(96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 3.75 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 4H), 2.78 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 4H), 2.46 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.78~1.63 (m, 2H)
 Mass, m/e : 270 (M^+), 157 (base)

ステップ5-1-C: 上記ステップ5-1-Aで得られた2-ニトロアミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン210mg及び上記ステップ5-1-B
 で得られた3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミン270mgをピリジン3mlに加え16時間加熱還流した。冷後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%アンモニア水:メタノール:クロロホルム=0.5:5:45)で精製し、2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン301mg(72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 7.21 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 5.73 (br s, 1H), 3.91 (br s, 4H), 3.39 (br s, 2H), 2.62 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.51 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.42 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.37 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 1.98~1.53 (m, 6H)

Mass, m/e : 418 (M^+), 157 (base)

実施例5-2

実施例5-1と同様にして、2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 3.75 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 4H), 2.78 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 4H), 2.46 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.78~1.63 (m, 2H)

=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.05 (br s, 1H), 3.76 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.38 (br s, 2H), 2.58 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.52~2.28 (m, 6H), 1.95~1.51 (m, 8H)

5 Mass, m/e: 432 (M⁺), 157 (base)

実施例 5-3

実施例 5-1 と同様にして、2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キノリン-4-オンを得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.77 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.95 (br s, 4H), 3.39 (br s, 2H), 2.62 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.52 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.46~2.36 (m, 4H), 1.87~1.64 (m, 6H)

Mass, m/e: 432 (M⁺), 171 (base)

実施例 5-4

実施例 5-1 と同様にして、2-[3-[4-(7-メトキシイソキノリン-1-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キノリン-4-オンを得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.04 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=2.7 Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.56 (br s, 4H), 3.41 (br s, 2H), 2.77 (br s, 4H), 2.59 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.48~2.41 (m, 2H), 2.40~2.33 (m, 2H), 1.91~1.80 (m, 2H), 1.78~1.63 (m, 4H)

Mass, m/e: 448 (M⁺), 187 (base)

実施例 5-5

実施例 5-1 と同様にして、2-[3-(4-ピロロ[1,2-a]キノキサリン-4-イルピペラジーン-1-イル)プロピルアミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.81 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 2.7 Hz , 1H),
 5 7.72 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1H), 7.65 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$,
 7.7 Hz, 1H), 7.35~7.23 (m, 2H), 6.80~6.73 (m, 2H),
 4.01 (br s, 4H), 3.40 (br s, 2H), 3.69 (t, $J=5.0\text{ Hz}$,
 4H), 2.54 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.44 (t, $J=5.7\text{ Hz}$, 2
 H), 2.39 (t, $J=5.7\text{ Hz}$, 2H), 1.88~1.63 (m, 6H)
 10 Mass, m/e : 457 (M^+), 196 (base)

実施例 5-6

実施例 5-1 と同様にして、2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)プロピルアミノ]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.09 (br s, 1H), 7.90 (d, $J=9.2$
 15 Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.1\text{ Hz}$,
 1H), 7.58~7.51 (m, 2H), 7.38~7.19 (m, 2H), 7.15 (b
 r s, 1H), 6.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.92 (t, $J=5.0\text{ Hz}$,
 4H), 3.55 (br s, 2H), 2.67 (br s, 4H), 2.60 (t, $J=6.$
 2 Hz, 2H), 1.95 (br s, 2H)
 20 Mass, m/e : 414 (M^+), 157 (base)

実施例 5-7

実施例 5-1 と同様にして、2-[3-[4-(7-メトキシインキノリン-1-イル)ピペラジーン-1-イル]プロピルアミノ]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.13~8.03 (m, 2H), 7.69 (d, $J=8.$
 25 9 Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.5 Hz , 1H),
 7.39 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.2
 9 (dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1H), 7.27~7.21 (m, 1H), 7.
 14 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.62~3.53 (m, 6H), 2.8
 3 (br s, 4H), 2.69 (t, $J=6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.07~1.94 (m,

2 H)

Mass, m/e : 444 (M⁺), 187 (base)

実施例 5-8

実施例 5-1 と同様にして、2-[3-(4-ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-4-
5-イルピペラジーン-1-イル) プロピルアミノ]-3H-キナゾリン-4-オンを得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.09 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.
 74 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.56 (d
 dd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.38~7.24 (m, 3H),
 7.12 (br s, 1H), 6.81~6.73 (m, 2H), 3.99 (br s, 4
 10 H), 3.56 (br s, 2H), 2.73 (br s, 4H), 2.62 (t, J=6.
 2 Hz, 2H), 1.95 (br s, 2H)

Mass, m/e : 453 (M⁺), 196 (base)

15 実施例 6 : 前記式 (I) において、X¹がアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アル
 キルアミノ基又は低級アルキリデンアミノ基を表し、Yが窒素原子を表す場合の化合物の
 合成

実施例 6-1

ステップ 6-1-A : ポタシウム 3-アミノ-3H-キナゾリン-4-オン-2-チオ
 レート 209 mg のジメチルホルムアミド 5 ml 溶液に、ヨウ化メチル 141 mg を加え、
 20 室温にて 20 分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウ
 ムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、3-アミノ-2-メチルチオ 3H-キナゾリン-4-
 オン 161 mg (86%) を得た。

ステップ 6-1-B : 上記ステップ 6-1-A で合成した 3-アミノ-2-メチルチオ 3
 H-キナゾリン-4-オン 131 mg 及び 3-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1
 25-イル) プロピルアミン 172 mg の混合物を 145 °C で 5 時間加熱攪拌した。反応混合
 物を冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 1
 9) で精製し、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)
 プロピルアミノ]-3H-キナゾリン-4-オン 198 mg (73%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.06 (dd, J=1.5 Hz, 8.1 Hz, 1H),

7. 90 (d, J=9. 2 Hz, 1H), 7. 71 (d, J=8. 1 Hz, 1H), 7. 62~7. 51 (m, 3H), 7. 50~7. 45 (m, 1H), 7. 37 (d, J=8. 1 Hz, 1H), 7. 23 (ddd, J=1. 2 Hz, 6. 9 Hz, 8. 1 Hz, 1H), 7. 13 (ddd, J=1. 2 Hz, 6. 9 Hz, 8. 1 Hz, 1H), 6. 99 (d, J=9. 2 Hz, 1H), 4. 51 (s, 2H), 3. 81 (t, J=5. 0 Hz, 4H), 3. 64 (q, J=6. 2 Hz, 2H), 2. 65 (t, J=5. 0 Hz, 4H), 2. 60 (t, J=6. 2 Hz, 2H), 1. 91 (q, J=6. 2 Hz, 2H)

Mass, m/e : 429 (M⁺), 157 (base)

実施例6-2

10 実施例6-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7. 90 (d, J=9. 2 Hz, 1H), 7. 70 (d, J=8. 5 Hz, 1H), 7. 60 (dd, J=1. 2 Hz, 8. 1 Hz, 1H), 7. 53 (ddd, J=1. 5 Hz, 6. 9 Hz, 8. 5 Hz, 1H), 7. 23 (ddd, J=1. 2 Hz, 6. 9 Hz, 8. 1 Hz, 1H), 6. 98 (d, J=9. 2 Hz, 1H), 4. 42 (br s, 2H), 3. 80 (t, J=5. 0 Hz, 4H), 3. 52 (q, J=6. 2 Hz, 2H), 2. 63 (t, J=5. 0 Hz, 4H), 2. 56 (t, J=6. 2 Hz, 2H), 2. 50~2. 40 (m, 4H), 1. 89~1. 80 (m, 2H), 1. 78~1. 66 (m, 4H)

Mass, m/e : 433 (M⁺), 157 (base)

実施例6-3

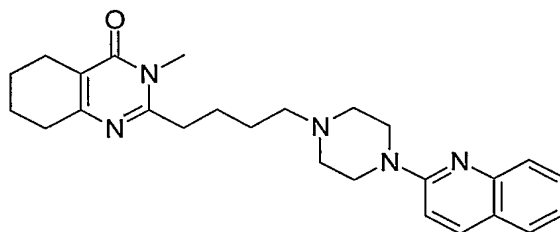
25 実施例6-1と同様にして、3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7. 90 (d, J=9. 2 Hz, 1H), 7. 70 (d, J=8. 5 Hz, 1H), 7. 60 (d, J=7. 7 Hz, 1H), 7. 54 (ddd, J=1. 2 Hz, 6. 9 Hz, 8. 1 Hz, 1H), 7. 46~7. 41 (m, 1H), 7. 23 (ddd, J=1. 2 Hz, 6. 9 Hz, 8. 1 Hz, 1H), 6. 99 (d, J=9. 2 Hz, 1H), 4. 42 (br s, 2H), 3. 80 (t, J=5. 0 Hz, 4H), 3. 52 (q, J=6. 2 Hz, 2H), 2. 63 (t, J=5. 0 Hz, 4H), 2. 56 (t, J=6. 2 Hz, 2H), 2. 50~2. 40 (m, 4H), 1. 89~1. 80 (m, 2H), 1. 78~1. 66 (m, 4H)

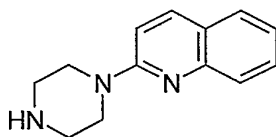
2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.81 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.57 (q, J=5.8 Hz, 2H), 2.93~2.88 (m, 2H), 2.69~2.55 (m, 8H), 1.92~1.76 (m, 6H)

Mass, m/e: 489 (M⁺), 157 (base)

5 実施例 7-1



ステップ 7-1-A: 2-ピペラジン-1-イルキノリンの合成

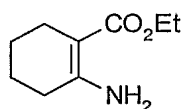


無水ピペラジン 4.31 g をエチレングリコール 30 ml に溶解し、2-クロロキノリン 818 mg を加え、140℃で2時間攪拌した。冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=2：1）で精製し、2-ピペラジン-1-イルキノリン 1.09 g (100%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=1.5 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J=1.5 Hz, 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.26~7.22 (m, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.70 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.01 (t, J=5.0 Hz, 4H)

Mass, m/e: 213 (M⁺), 145 (base)

20 ステップ 7-1-B: 2-アミノシクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステルの合成



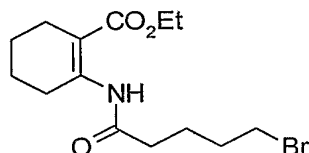
7 規定アンモニア-メタノール溶液に 2-オキシシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル 170 g を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、粗結晶を得た。これを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、2-アミノシクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル 152 g (90%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.14 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.25 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 2.20 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 1.67~1.56 (m, 4H)

Mass, m/e : 169 (M^+), 96 (base)

ステップ 7-1-C: 2-(5-ブロモペンタノイルアミノ)シクロヘキサ-1-エンカル

10 ボン酸エチルエステルの合成

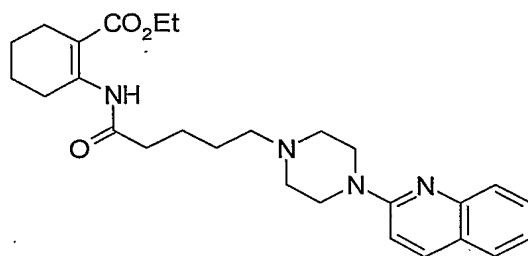


上記ステップ 7-1-B で合成した 2-アミノシクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル 42.3 g をテトラヒドロフラン 150 ml に溶解し、ピリジン 40 g を加え、氷冷下、5-ブロモバレリルクロリドを滴下した。室温で一晩攪拌し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液、および、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=8:1) で精製し、2-(5-ブロモペンタノイルアミノ)シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル 76.6 g (92%) を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.62 (br s, 1H), 4.22~4.09 (m, 2H), 3.42 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.97~2.94 (m, 2H), 2.34 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2.32~2.23 (m, 2H), 1.94~1.88 (m, 2H), 1.85~1.79 (m, 2H), 1.65~1.56 (m, 4H), 1.30 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H)

- 25 Mass, m/e : 333 (M^+), 55 (base)

ステップ 7-1-D: 2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステルの合成

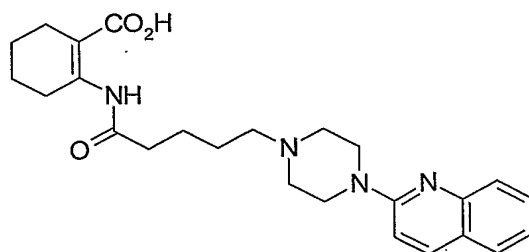


上記ステップ7-1-Cで合成した2-(5-ブロモペンタノイルアミノ)シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル66.5g、上記ステップ7-1-Aで合成した2-ピペラジーン-1-イルキノリン46.9g、トリエチルアミン22.3g及びトルエン350mlの混合物を一晩加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=1：6：0.2)で精製し、2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)ペンタノイルアミノ]シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル79.8g(86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.61 (br s, 1H), 7.87 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58~7.56 (m, 1H), 7.51 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.16 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 3.74 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.97 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 2H), 2.56 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.43~2.90 (m, 6H), 1.74~1.70 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.28 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H)

Mass, m/e: 464 (M^+), 157 (base)

ステップ7-1-E: 2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)ペンタノイルアミノ]シクロヘキサ-1-エンカルボン酸の合成

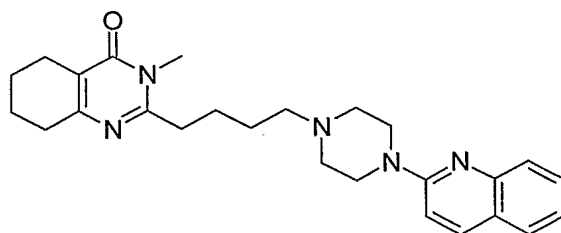


上記ステップ7-1-Dで合成した2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)ペンタノイルアミノ]シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステル168.0gを2-プロパノール725ml, 蒸留水365mlに懸濁し, 1規定水酸化ナトリウム水溶液580mlを加え, 1時間半加熱還流した。冷後, 2規定塩酸を加え中和した。析出した結晶を濾取、乾燥して2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)ペンタノイルアミノ]シクロヘキサ-1-エンカルボン酸131.8g(83.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12.29 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.57~7.53 (m, 1H), 7.18~7.15 (m, 1H), 6.96 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 3.89 (br s, 4H), 2.92~2.91 (m, 6H), 2.72~2.69 (m, 2H), 2.37~2.35 (m, 2H), 2.32~2.31 (m, 2H), 1.73~1.67 (m, 4H), 1.61~1.55 (m, 4H)

Mass, m/e : 418 (M^+-18), 392 (M^+-44), 157 (base)

ステップ7-1-F: 3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンの合成



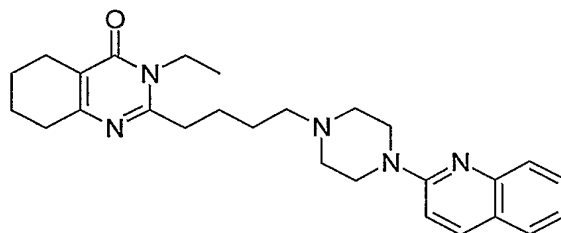
上記ステップ7-1-Eで合成した2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)ペンタノイルアミノ]シクロヘキサ-1-エンカルボン酸10.0gをテトラヒドロフラン30mlに懸濁し, 3当量の無水酢酸7.0gを加え, 1時間加熱還流した。

反応液を氷冷下にし、過剰の40%メチルアミン-メタノール溶液35.6mlをゆつくり加えた。約10分加熱撹拌した後、室温に戻し、減圧濃縮した。蒸留水80mlを加え、30分撹拌後、析出した結晶を濾取、乾燥して3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン8.83g(89.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=8.5\text{ Hz}$, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.23~7.20 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.75 (br s, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.74 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.57~2.54 (m, 6H), 2.50~2.43 (m, 4H), 1.83~1.66 (m, 8H)

Mass, m/e : 431 (M^+), 157 (base)

実施例7-2

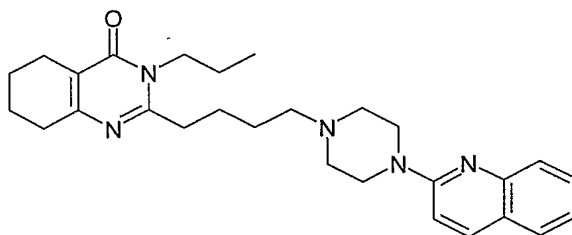


実施例7-1と同様にして、3-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.11~4.06 (m, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.76~2.72 (m, 2H), 2.58~2.53 (m, 6H), 2.49~2.43 (m, 4H), 1.83~1.65 (m, 8H), 1.33~1.30 (m, 3H)

Mass, m/e : 445 (M^+), 157 (base)

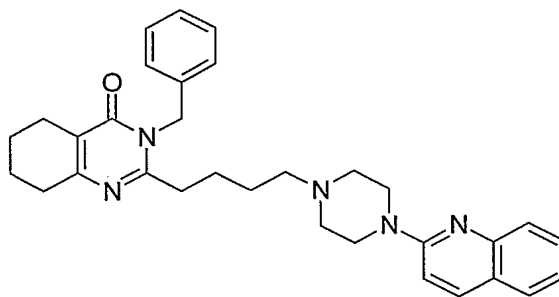
実施例7-3



実施例 7-1 と同様にして、3-プロピル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 7.7 Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.95 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 3.76 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 2.74 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 2.56~2.53 (m, 2H), 2.51~2.42 (m, 4H), 1.86~1.58 (m, 11H)
- 10 Mass, m/e : 459 (M^+), 157 (base)

実施例 7-4



- 15 実施例 7-1 と同様にして、3-ベンジル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

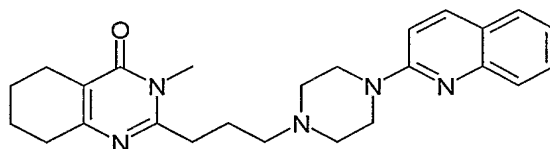
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.23~7.20 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=8.1\text{ Hz}$, 1.2 Hz, 1H) 7.57~7.50 (m,
- 20

1H), 7.33~7.27 (m, 3H), 7.23~7.19 (m, 1H), 7.15 (d, J=6.9 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.73~3.71 (m, 4H), 2.60~2.54 (m, 2H), 2.52~2.50 (m, 6H), 2.33 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.82~1.66 (m, 6H),

5 1.56~1.52 (m, 4H)

Mass, m/e: 507 (M⁺), 157 (base)

実施例 7-5

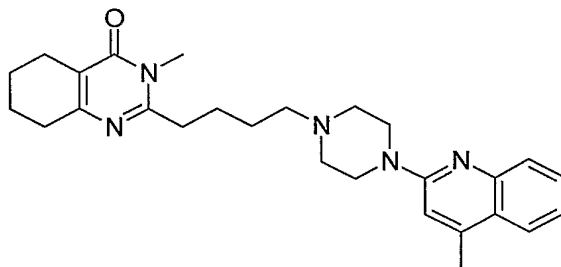


10 実施例 7-1 と同様にして、3-メチル-2-[[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=1.1 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 6.9 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J=1.1 Hz, 6.9 Hz, 6.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J=9.1 Hz, 1H), 3.75~3.70 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 2.77 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.62~2.56 (m, 10H), 1.99 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.81~1.68 (m, 4H)

Mass, m/e: 417 (M⁺), 240, 178, 157 (base)

20 実施例 7-6



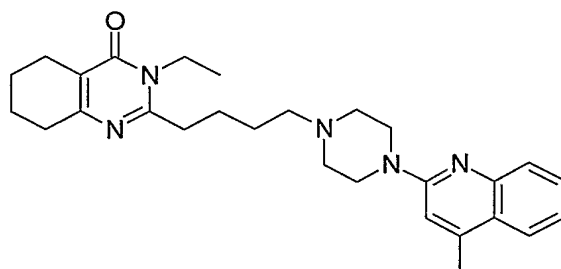
実施例 7-1 と同様にして、3-メチル-2-[[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キ

ナゾリン-4-オンを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.76 (dd, J=8.1 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.25~7.22 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.75 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.74 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2.59~2.54 (m, 9H), 2.50~2.43 (m, 4H), 1.81~1.68 (m, 8H)

Mass, m/e : 445 (M⁺), 171 (base)

实施例 7-7

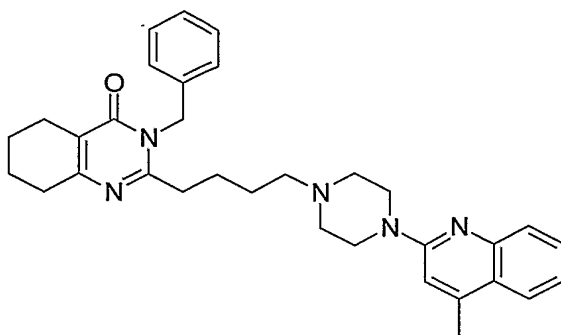


10 実施例 7-1 と同様にして、3-エチル-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キノゾリン-4-オンを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.76 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.26~7.22 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.12~4.05 (m, 2H), 3.77~3.74 (m, 4H), 2.74 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.62~2.59 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.56~2.53 (m, 2H), 2.49~2.45 (m, 4H), 1.83~1.67 (m, 8H), 1.33~1.29 (m, 3H)

Mass, m/e : 459 (M⁺), 171 (base)

20 实施例 7-8

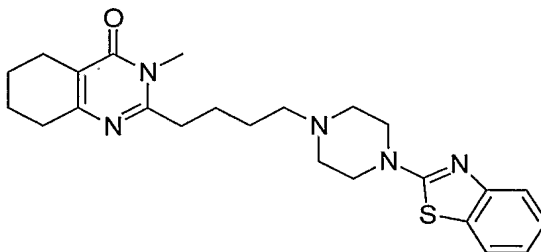


実施例 7-1 と同様にして、3-ベンジル-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.76 (dd, $J=8.1\text{ Hz}$, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.49 (m, 1H), 7.33~7.21 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.72~3.70 (m, 4H), 2.67~2.64 (m, 2H), 2.60~2.52 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.50 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.34~2.30 (m, 2H), 2.04~1.73 (m, 4H), 1.71~1.65 (m, 2H), 1.58~1.50 (m, 2H)
- 10

Mass, m/e : 521 (M^+), 171 (base)

実施例 7-9



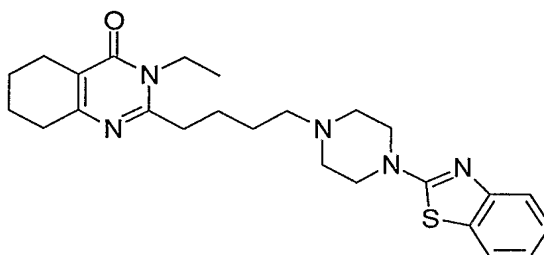
- 15 実施例 7-1 と同様にして、2-[4-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.59 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.31~7.27 (m, 1H), 7.09~7.05 (m, 1

H), 3.65~3.63 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 2.75~2.71 (m, 2H), 2.58~2.54 (m, 6H), 2.50~2.43 (m, 4H), 1.81~1.63 (m, 8H)

Mass, m/e: 437 (M⁺), 96 (base)

5 実施例 7-10

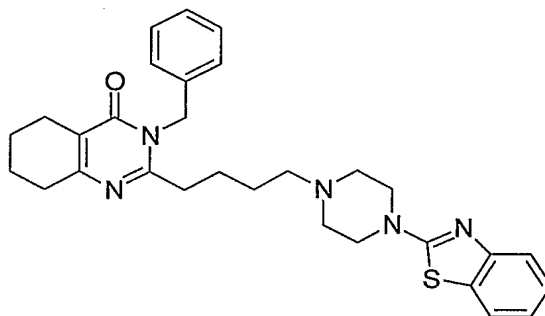


実施例 7-1 と同様にして、2-[4-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.61~7.54 (m, 2H), 7.32~7.28 (m, 1H), 7.10~7.06 (m, 1H), 3.66~3.63 (m, 4H), 3.31~3.24 (m, 2H), 2.73~2.71 (m, 2H), 2.59 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.54~2.53 (m, 2H), 2.47~2.44 (m, 4H), 1.85~1.65 (m, 8H), 1.12 (t, J=7.3 Hz, 3H)

15 Mass, m/e: 451 (M⁺), 96 (base)

実施例 7-11

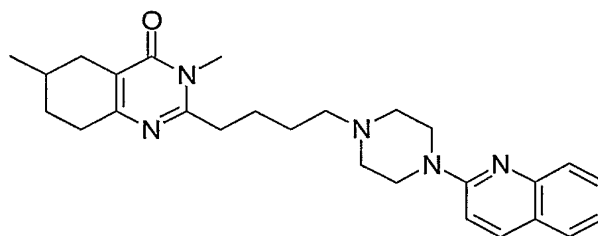


実施例 7-1 と同様にして、2-[4-(4-ベンゾチアゾール-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3-ベンジル-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.59 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.33~7.27 (m, 6H), 7.09~7.05 (m, 1H), 4.43 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 3.61~3.59 (m, 4H), 2.65 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 2.55~2.52 (m, 2H), 2.51~2.48 (m, 4H), 2.32 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.81~1.64 (m, 6H), 1.55~1.49 (m, 2H)

Mass, m/e : 513 (M^+), 91 (base)

実施例 7-12

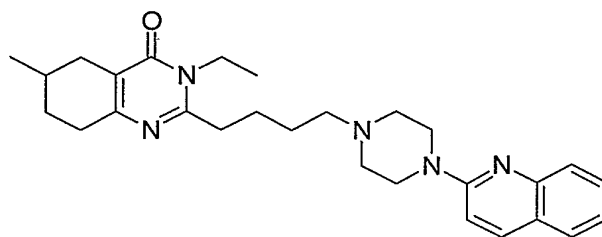


10 5-メチル-2-オキソシクロヘキササンカルボン酸エチルエステル (文献: J. Am. Chem. Soc., 85, 207~222 (1963) に記載の化合物) を出発原料とし、実施例 7-1 と同様の方法により、3,6-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.74~2.68 (m, 3H), 2.60~2.56 (m, 7H), 2.45 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.03~1.96 (m, 1H), 1.88~1.76 (m, 3H), 1.71~1.65 (m, 2H), 1.40~1.34 (m, 1H), 1.06 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 445 (M^+), 157 (base)

実施例 7-13

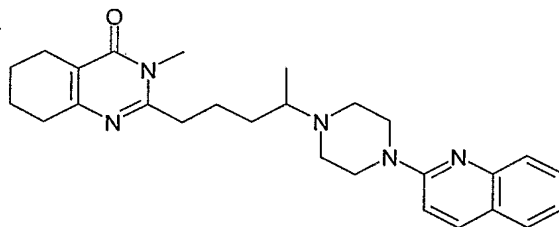


実施例 7-12 と同様にして、3-エチル-6-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キノザリン-4-オンを合成した。

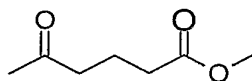
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=7.7\text{ Hz}$, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J=8.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J=8.1\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 4.08 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 3.75 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.76~2.67 (m, 3H), 2.60~2.56 (m, 7H), 2.44 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.99 (dd, $J=17.3\text{ Hz}$, 10.0 Hz, 1H), 1.87~1.72 (m, 3H), 1.71~1.65 (m, 2H), 1.39~1.35 (m, 1H), 1.31 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 3H), 1.06 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 459 (M^+), 157 (base)

15 実施例 7-14



ステップ 7-14-A: 5-オキソヘキサン酸メチルエステルの合成



- 4 規定水酸化ナトリウム水溶液 30 ml、ジエチルエーテル 30 ml の混合液に氷冷攪拌下、N-メチル-N-ニトロソ尿素 2.06 g を 20 分間かけて加え、次いで 20 分間

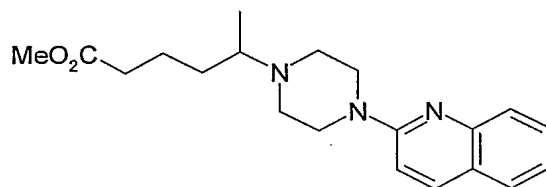
撈拌した。ジエチルエーテル層を分取し、5-オキソヘキサン酸1.30gを加え、室温にて2時間撈拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：3）で精製し、5-オキソヘキサン酸メチルエステル1.

5 15g（80%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.66 (s, 3H), 2.49 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.33 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.89~1.84 (m, 2H)

Mass, m/e : 145, 59 (base)

10 ステップ7-14-B : 5-(4-キノリン-2-ピペラジン-1-イル)ヘキサン酸メチルエステルの合成



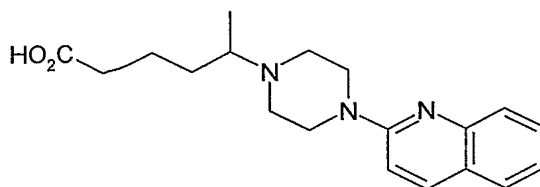
上記ステップ7-14-Aで合成した5-オキソヘキサン酸メチルエステル1.10g、2-ピペラジン-1-イルキノリン1.36g、パラトルエンスルホン酸20mg及び
 15 ビトルエン50mlの混合物を16時間加熱還流し、生成する水を共沸により除いた。溶媒を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン50mlに溶解し、塩酸ガスを導入しながら1時間室温撈拌した。これにメタノール10mlに溶かしたシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム380mgを加え2時間撈拌した。反応液に0.1規定水酸化カリウム水溶液30mlを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を
 20 減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：1）で精製し、5-(4-キノリン-2-ピペラジン-1-イル)ヘキサン酸メチルエステル977mg（45%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 3.74~3.7

1 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.70~2.62 (m, 3H), 2.60~2.55 (m, 2H), 2.34 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.75~1.64 (m, 4H), 1.00 (d, J=6.6 Hz, 3H)

Mass, m/e: 341 (M⁺), 157 (base)

5 ステップ7-14-C: 5-(4-キノリン-2-ピペラジン-1-イル)ヘキサン酸の合成

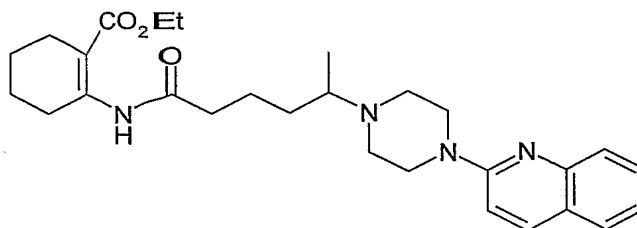


1 規定水酸化ナトリウム:エタノール=1:1溶液10mlに、上記ステップ7-14-Bで合成した5-(4-キノリン-2-ピペラジン-1-イル)ヘキサン酸メチルエステル850mgを加え、一時間加熱還流した。冷後、2規定塩酸を加えpH7とし、析出した結晶を濾取、乾燥して5-(4-キノリン-2-ピペラジン-1-イル)ヘキサン酸728mg(89%)を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.91 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.27~7.23 (m, 1H), 6.95 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.05~3.95 (m, 4H), 3.06~3.00 (m, 3H), 2.98~2.94 (m, 2H), 2.34 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.98~1.93 (m, 1H), 1.75~1.64 (m, 2H), 1.54~1.49 (m, 1H), 1.16 (d, J=6.9 Hz, 3H)

20 Mass, m/e: 327 (M⁺), 157 (base)

ステップ7-14-D: 2-[5-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル)ヘキサノイルアミノ]シクロヘキサ-1-エンカルボン酸エチルエステルの合成

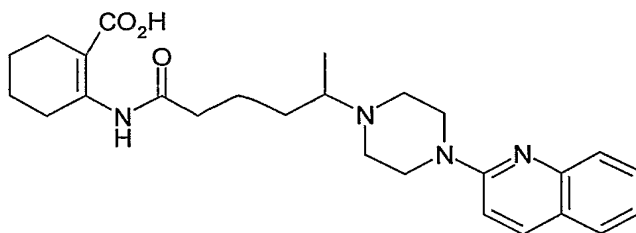


前記ステップ 7-1-B で合成した 2-アミノシクロヘキサー 1-エンカルボン酸エチルエステル 170 mg のピリジン 5 ml 溶液中に、氷冷下にて三塩化リン 70 mg を加え 15 分間攪拌した。室温とし、上記ステップ 7-14-C で合成した 5-(4-キノリン-2-ピペラジニン-1-イル)ヘキサノイルアミノ]シクロヘキサー 1-エンカルボン酸エチルエステル 182 mg (38%) を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.61 (b r - s, 1H), 7.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.51 (d d d, $J=1.2$ Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.22 ~ 7.18 (m, 1H), 6.96 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.14 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.80 ~ 3.70 (m, 4H), 2.98 ~ 2.95 (m, 2H), 2.75 ~ 2.65 (m, 3H), 2.64 ~ 2.56 (m, 2H), 2.34 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.31 ~ 2.28 (m, 2H), 1.81 ~ 1.70 (m, 2H), 1.69 ~ 1.56 (m, 6H), 1.26 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)

Mass, m/e: 478 (M^+), 157 (base)

- 20 ステップ 7-14-E: 2-[5-(4-キノリン-2-イル-ピペラジニン-1-イル)ヘキサノイルアミノ]シクロヘキサー 1-エンカルボン酸の合成



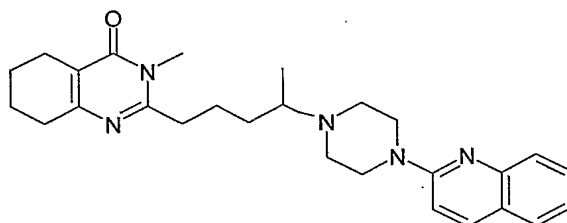
- 25 ステップ 7-14-D で合成した 2-[5-(4-キノリン-2-イル-ピペラジニン-1-イル)ヘキサノイルアミノ]シクロヘキサー 1-エンカルボン酸エチルエステルより、前記ステップ 7-1-E と同様にして、2-[5-(4-キノリン-2-イル-ピペ

ラジシン-1-イル) ヘキサノイルアミノ] -シクロヘキサ-1-エンカルボン酸を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 12.32 (b r - s, 1H), 7.91 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.28 ~ 7.23 (m, 1H), 6.95 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 4.05 ~ 3.97 (m, 4H), 3.04 ~ 2.96 (m, 3H), 2.95 ~ 2.90 (m, 2H), 2.43 ~ 2.26 (m, 6H), 1.93 ~ 1.71 (m, 2H), 1.61 ~ 1.41 (m, 6H), 1.19 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 3H)

10 Mass, m/e : 406, 157 (base)

ステップ7-14-F: 3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イル-ピペラジシン-1-イル)-ペンチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンの合成

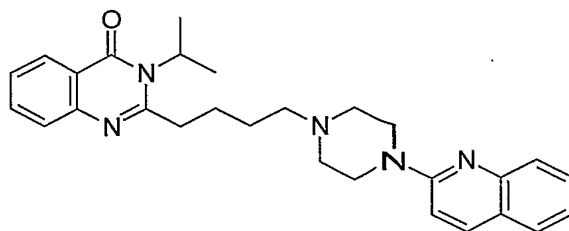


15 上記ステップ7-14-Eで合成した2-[5-(4-キノリン-2-イル-ピペラジシン-1-イル) ヘキサノイルアミノ] -シクロヘキサ-1-エンカルボン酸を用いて、前記ステップ7-1-Fと同様にして、3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イル-ピペラジシン-1-イル)-ペンチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

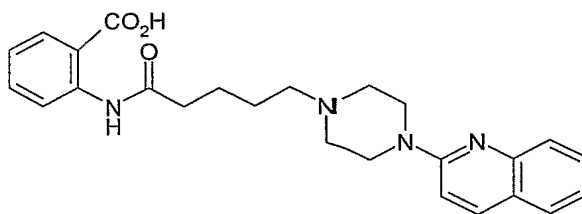
20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.23 ~ 7.19 (m, 1H), 6.96 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.77 ~ 3.71 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 2.74 ~ 2.68 (m, 5H), 2.59 ~ 2.54 (m, 4H), 2.50 ~ 2.47 (m, 2H), 1.83 ~ 1.68 (m, 8H), 1.01 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3

H)

Mass, m/e: 445, 157 (base)

実施例 7-15

5 ステップ 7-15-A: 2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジニン-1-イル)ペンタノイルアミノ]安息香酸の合成



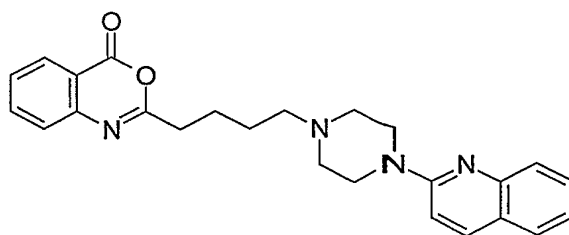
アントラニル酸エチルを出発原料とし、前記ステップ 7-1-C~7-1-Eと同様に
して、2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジニン-1-イル)ペンタノイルアミノ]

10 安息香酸を合成した。

難溶性のため¹H-NMR無し

Mass, m/e: 432 (M⁺), 414, 157 (base)

ステップ 7-15-B: 2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジニン-1-イル)ブチル]-3,1-ベンゾオキサジニン-4-オンの合成

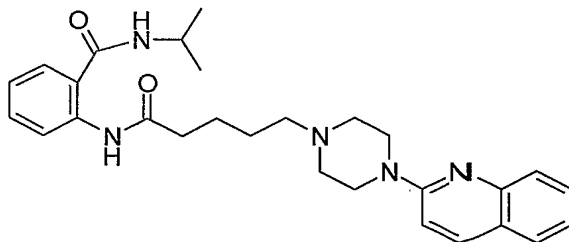


15

上記ステップ 7-15-Aで合成した 2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジニン-1-イル)ペンタノイルアミノ]安息香酸 4.32 g 及び無水酢酸 3.06 g の混合物を 80℃にて一時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して、2-[4-(4-キノリン-2-

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.19 (dd, J=1.5 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.61~7.54 (m, 2H), 7.55~7.48 (m, 2H), 7.21 (ddd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.75 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.74 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.58 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.46 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.90 (q, J=7.7 Hz, 2H), 1.74~1.65 (m, 2H)

ステップ7-15-C: N-イソプロピル-2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]ベンザミドの合成



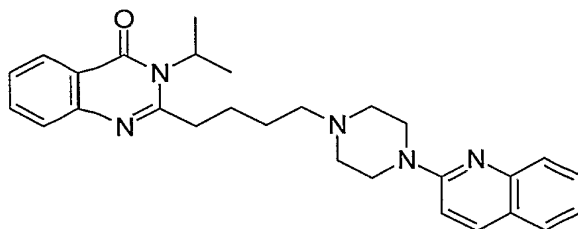
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 11.11 (br s, 1H), 8.61 (dd, J=0.8 Hz, 1H), 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=1.2 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J=1.

5 Hz, 6.9 Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=1.5 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J=1.2 Hz, 7.3 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.99~5.97 (m, 1H), 4.26~4.21 (m, 1H), 3.74 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.61~2.57 (m, 4H), 2.45 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.81~1.75 (m, 2H), 1.69~1.59 (m, 2H), 1.26 (d, J=6.6 Hz, 6H)

Mass, m/e: 473 (M⁺), 157 (base)

ステップ7-15-D: 3-イソプロピル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラ

10 ジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンの合成



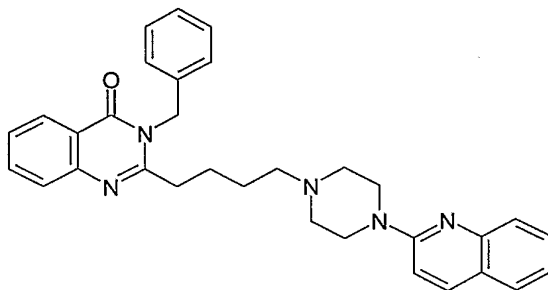
上記ステップ7-15-Cで合成したN-イソプロピル-2-[5-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]ベンザミド200mgを250℃で1時間攪拌した。冷後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=15:1)で精製し、3-イソプロピル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン25mg(13%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.21 (dd, J=1.2 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.70~7.66 (m, 2H), 7.64~7.62 (m, 1H), 7.60~7.57 (m, 2H), 7.52 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.24~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.64~4.56 (m, 1H), 3.78~3.74 (m, 4H), 2.90 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.61~2.57 (m, 4H), 2.50 (t, J=7.7 Hz, 2H), 1.93~1.85 (m, 2H), 1.79~1.69 (m, 2H), 1.68 (d,

$J = 6.6 \text{ Hz}$, 6H)

Mass, m/e: 455 (M^+), 157 (base)

実施例 7-16

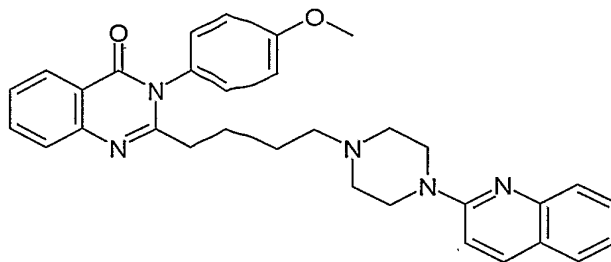


- 5 前記ステップ 7-15-B で合成した 2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン 207 mg 及びベンジルアミン 150 mg の混合物を 250℃ で 1 時間攪拌した。冷後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=15:1) で精製し、3-ベンジル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キノリン-4-オン 163 mg (65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.30 (dd, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.74 (ddd, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.72~7.57 (m, 2H), 7.53 (dd, $J = 1.1 \text{ Hz}$, 6.9 Hz, 1H), 7.35~7.16 (m, 7H), 7.46 (ddd, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.43 (s, 3H), 3.74~3.70 (m, 4H), 2.79 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.54~2.50 (m, 4H), 2.38 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 1.86~1.79 (m, 2H), 1.63~1.55 (m, 2H)

Mass, m/e: 503 (M^+), 157 (base), 91

20 実施例 7-17

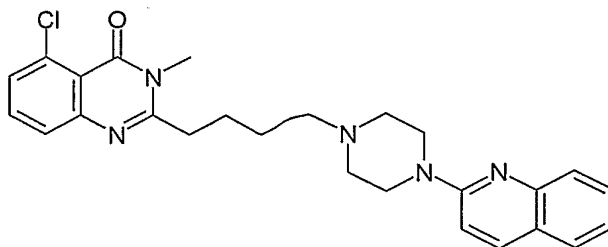


実施例 7-16 と同様にして、3-(4-メトキシフェニル)-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジシン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

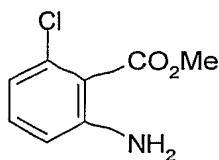
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.26 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.78~7.76 (m, 1H), 7.73 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 7.16 (dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 6.5 Hz, 2H), 7.05 (dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 6.5 Hz, 2H), 6.96 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72~3.70 (m, 4H), 2.52~2.48 (m, 6H), 2.32 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.80~1.71 (m, 2H), 1.53~1.49 (m, 2H)

- 15 Mass, m/e : 519 (M^+), 307, 157 (base)

実施例 7-18



ステップ 7-18-A: 2-アミノ-6-クロロ安息香酸メチルエステルの合成

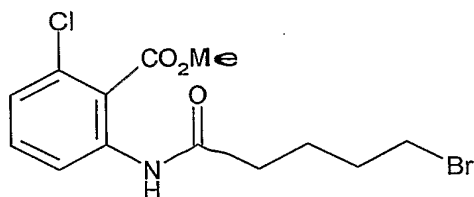


氷冷下、4規定水酸化ナトリウム20ml、ジエチルエーテル50mlの混合溶液にN-メチル-N-ニトロソ尿素2.7gを加え30分間攪拌した。有機層を分取し、これを2-アミノ-6-クロロ安息香酸915mgのジエチルエーテル20ml溶液に加え室温にて1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1）で精製し、2-アミノ-6-クロロ安息香酸メチルエステル790mg（80%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.07 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.74 (dd, $J=0.8\text{ Hz}$, 7.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, $J=0.8\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 4.86 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H)

Mass, m/e: 185 (M^+), 153 (base), 126, 90

ステップ7-18-B: 2-(5-ブロモペンタノイルアミノ)-6-クロロ安息香酸メチルエステルの合成

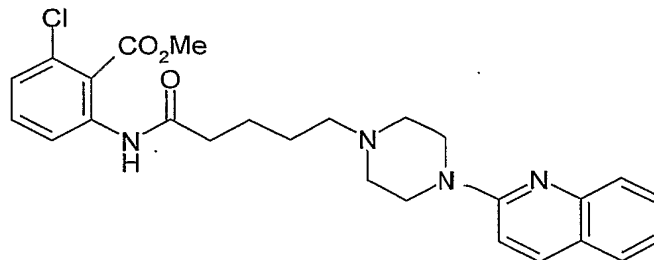


上記ステップ7-18-Aで合成した2-アミノ-6-クロロ安息香酸メチルエステル750mgのテトラヒドロフラン10ml溶液に、氷冷下にてピリジン700mgを加え、次に5-ブロモ吉草酸クロリド800mgを加えた。反応液を室温とし1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1規定塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、2-(5-ブロモペンタノイルアミノ)-6-クロロ安息香酸メチルエステル1.34g（96%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.07 (br s, 1H), 8.27 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J=0.8\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.44 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 4H), 2.41 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.99~1.91 (m, 2H), 1.90~1.83 (m, 2H)

Mass, m/e : 347 (M⁺), 185, 55 (base)

ステップ7-18-C : 2-クロロ-6-[5-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]安息香酸メチルエステルの合成

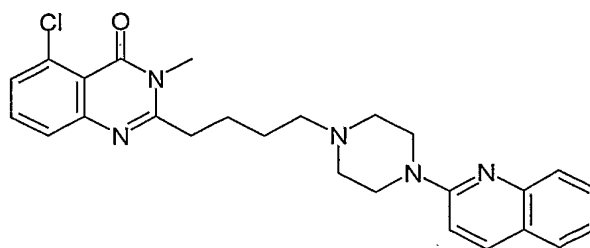


- 5 上記ステップ7-18-Bで合成した2-(5-ブromo-ペンタノイルアミノ)-6-クロロ安息香酸メチルエステル1.29g、前記ステップ7-1-Aで合成した2-ピペラジン-1-イルキノリン800mg、トリエチルアミン400mg及びトルエン20mlの混合物を3時間加熱還流した。冷後、反応液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール=15：1）で精製し、2-クロロ-6-[5-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]安息香酸メチルエステル1.13g（64%）を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9.08 (br s, 1H), 8.28 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.23~7.15 (m, 2H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.74 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.57 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.45~2.40 (m, 4H), 1.81~1.73 (m, 2H), 1.66~1.59 (m, 2H)

Mass, m/e : 480 (M⁺), 157 (base)

ステップ7-18-D : 5-クロロ-3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン

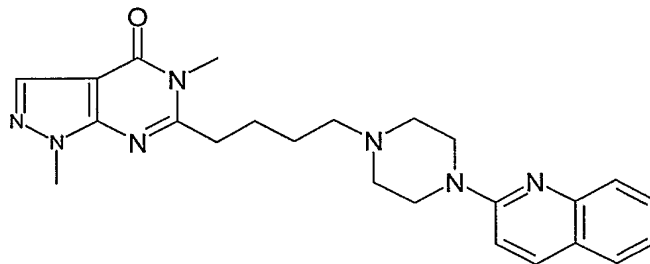


上記ステップ 7-18-C で合成した 2-クロロ-6-[5-(4-キノリン-2-イル-
 ル-ピペラジン-1-イル)ペンタノイルアミノ]安息香酸メチルエステル 250 mg 及
 び 40% メチルアミンメタノール溶液 5 ml の混合物をガラス管内に密封し、外温 10
 5 0℃ で 18 時間撹拌した。冷後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムク
 ロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=15:1) で精製し、5-クロロ-3
 -メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イル-ピペラジン-1-イル)ブチル]-3
 H-キナゾリン-4-オン 96 mg (40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d,
 10 $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz , 1H), 7.5
 6~7.50 (m, 3H), 7.43 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (ddd,
 $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz , 8.1 Hz , 1H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H),
 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.59 (s, 3H), 2.85 (t, $J=7.$
 7 Hz, 2H), 2.59 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.49 (t, $J=7.3\text{ Hz}$,
 15 2H), 1.95~1.86 (m, 2H), 1.75~1.68 (m, 2H)

Mass, m/e : 461 (M^+), 157 (base)

実施例 7-19



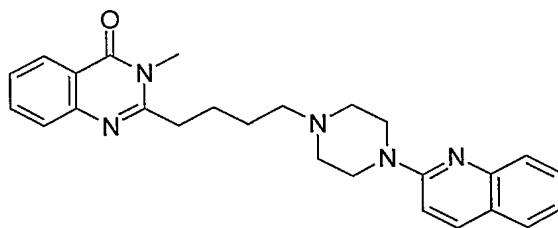
5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルを出発原
 20 料として用い、実施例 7-18 と同様にして、1,5-ジメチル-6-[4-(4-キノ
 リン-2-イル-ピペラジン-1-イル)ブチル]-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,

4-d] ピリミジン-4-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.62~7.58 (m, 1H), 7.54 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 3.77 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.86 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.60 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 2.50 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.94~1.86 (m, 2H), 1.75~1.70 (m, 2H)

Mass, m/e : 431 (M^+), 157 (base)

実施例 7-20

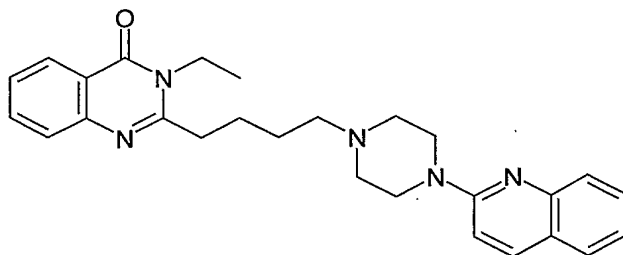


アントラニル酸エチルを出発原料に用いて、実施例 7-18 と同様にして、3-メチル-2-[[4-(4-キノリン-2-イルピペラジニン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.26 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.71~7.69 (m, 1H), 7.64~7.62 (m, 1H), 7.62~7.58 (m, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.64 (s, 3H), 2.89 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.49 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.93 (q, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H), 1.79~1.70 (m, 2H)

Mass, m/e : 427 (M⁺), 157 (base)

実施例 7-21

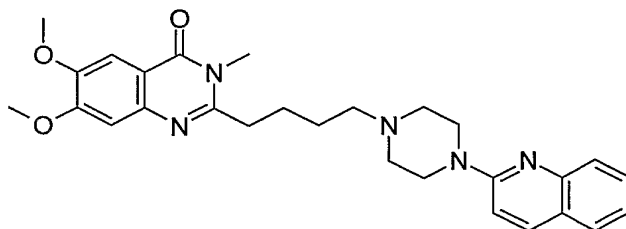


アントラニル酸エチルを出発原料として用い、実施例 7-18 と同様にして、3-2-
5 [4-(4-キノリン-2-イルピペラジシン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-
4-オンを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.25 (dd, J=1.5 Hz, 8.1 Hz, 1H),
7.89 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz,
8.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=1.2 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.64 ~
10 7.58 (m, 2H), 7.53 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1
H), 7.43 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (d
dd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.9 Hz,
1H), 4.19 (q, J=6.9 Hz, 3H), 3.77 (t, J=5.0 Hz, 4H),
2.88 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.60 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.5
15 0 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.95 (q, J=7.7 Hz, 2H), 1.80 ~ 1.
70 (m, 2H), 1.37 (t, J=6.9 Hz, 3H)

Mass, m/e : 441 (M⁺), 157 (base)

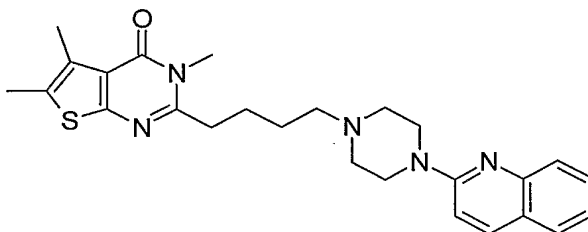
実施例 7-22



20 2-アミノ-4,5-ジメトキシ安息香酸を出発原料として用い、実施例 7-18 と同
様にして、6,7-ジメトキシ-3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペ

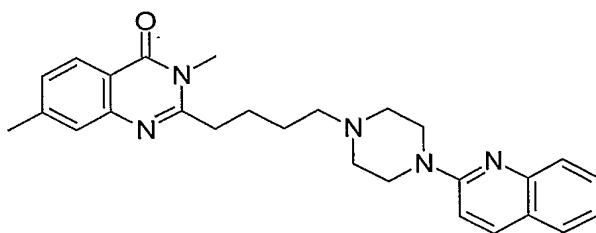
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.88 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=1.2 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (ddd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J=1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.76 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.64 (s, 3H), 2.86 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.59 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.49 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.93~1.85 (m, 2H), 1.75~1.56 (m, 2H)

实施例 7-23



¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.23~7.19 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 3.76 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.58 (s, 3H), 2.83~2.79 (m, 2H), 2.59 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.50~2.38 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.89~1.83 (m, 2H), 1.73~1.68 (m, 2H)

实施例 7-24

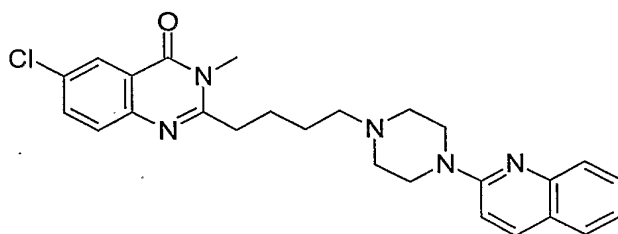


2-アミノ-4-メチル安息香酸エチルエステルを出発原料として用い、~~実施例~~ 7-18と同様にして、3, 7-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イル ピペラジン-1-イル) ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.13 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.54~7.50 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24~7.19 (m, 2H), 6.97 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.76~3.75 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.88~2.84 (m, 2H), 2.60~2.58 (m, 4H), 2.51~2.48 (m, 5H), 1.93~1.89 (m, 2H), 1.74~1.71 (m, 2H)

Mass, m/e : 441 (M⁺), 157 (base)

实施例 7-25



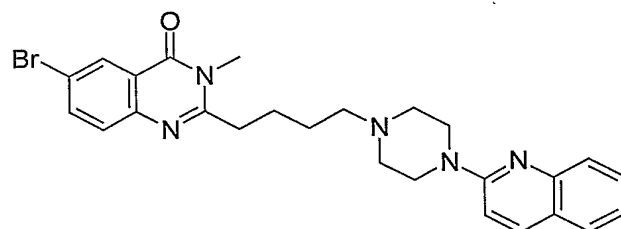
15 2-アミノ-5-クロロ安息香酸エチルエステルを出発原料として用い、実施例7-18と同様にして、6-クロロ-3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.21 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.65~7.62 (m, 1H), 7.60~7.51 (m, 3H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.76 (br s, 4H), 3.64 (s, 3H), 2.87 (t,

$J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.59 (br s, 4H), 2.51~2.47 (m, 2H),
1.94~1.88 (m, 2H), 1.75~1.71 (m, 2H)

Mass, m/e : 461 (M^+), 157 (base)

実施例 7-26



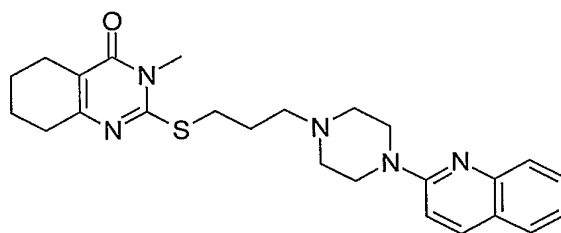
5

2-アミノ-5-ブロモ安息香酸エチルエステルを出発原料として用い、実施例 7-18と同様にして、6-ブロモ-3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.38 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.5 \text{ Hz}$, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.60~7.58 (m, 1H), 7.55~7.49 (m, 2H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.76 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H), 2.51~2.47 (m, 2H), 1.97~1.87 (m, 2H), 1.77~1.64 (m, 2H)

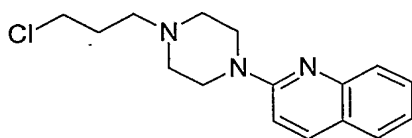
Mass, m/e : 505 (M^+), 157 (base)

実施例 7-27



ステップ 7-27-A: 2-[4-(3-クロロプロピル)ピペラジン-1-イル]キノ

20 リンの合成

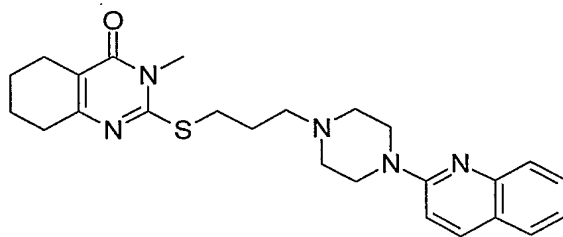


前記ステップ7-1-Aで合成した2-ピペラジン-1-イルキノリン853mgをアセトン5mlに溶解し、水酸化ナトリウム160mgを水5mlに溶解し加えた。1-ブロモ-3-クロロプロパン0.5mlを滴下し、室温で一晩攪拌した。ジエチルエーテルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製し、2-[4-(3-クロロプロピル)ピペラジン-1-イル]キノリン1.10g（95%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.89 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=1.4\text{ Hz}$, 8.0 Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 7.1 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.75 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 4H), 3.61 (t, $J=6.5\text{ Hz}$, 2H), 2.63~2.43 (m, 6H), 2.04~1.97 (m, 2H)

Mass, m/e: 289 (M^+), 157 (base)

ステップ7-27-B: 3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン



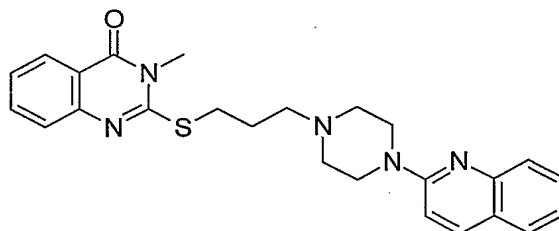
ポタシウム 3-メチル-4-オキソ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-2-チオレート（文献：J. Med. Chem., 40, 574~585（1997）に記載の化合物）234mg、上記ステップ7-27-Aで合成した2-[4-(3-クロロプロピル)ピペラジン-1-イル]キノリン290mg及び2-プロパノール5

ml の混合物を一晩加熱還流した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製し、3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5,6,7,8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン 467mg（定量的）を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=8.1\text{ Hz}$, 1.2 Hz, 1H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.23~7.20 (m, 1H), 6.97 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 3.76 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.23 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 2.60 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.56~2.51 (m, 4H), 2.49~2.46 (m, 2H), 2.01~1.93 (m, 2H), 1.78~1.70 (m, 4H)

Mass, m/e : 449 (M^+), 157 (base)

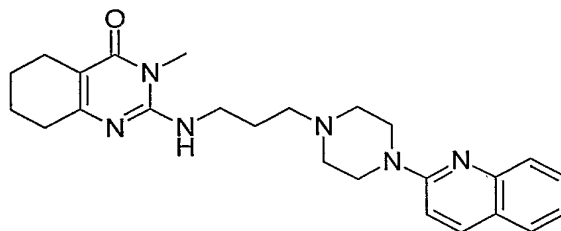
実施例 7-28



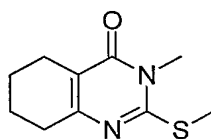
- 15 ポタシウム 3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-チオレートを出発原料として用い、実施例 7-27 と同様にして、3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.21 (dd, $J=8.1\text{ Hz}$, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.71~7.66 (m, 2H), 7.59 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.55~7.51 (m, 2H), 7.39~7.35 (m, 1H), 7.24~7.20 (m, 1H), 6.98 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 3.79~3.77 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.39~3.35 (m, 2H), 2.64~2.57 (m, 6H), 2.09~2.02 (m, 2H)

- 25 Mass, m/e : 445 (M^+), 157 (base)

実施例 7-29

ステップ 7-29-A: 3-メチル-2-メチルチオ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンの合成



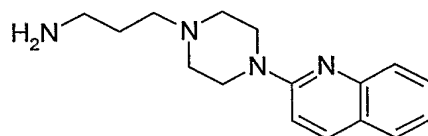
5

ポタシウム 3-メチル-4-オキソ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロキナゾリン-2-チオレート 340 mg をテトラヒドロフラン 10 ml、ジメチルホルムアミド 5 ml の混合液に加え、ヨウ化メチル 210 mg を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルムを加え、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

10 溶媒を減圧留去し、3-メチル-2-メチルチオ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン 310 mg (定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.49 (s, 3H), 2.56~2.54 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.49~2.46 (m, 2H), 1.77~1.70 (m, 4H)
Mass, m/e: 210 (M^+), 165 (base)

15 ステップ 7-29-B: 2-[4-(3-アミノプロピル)ピペラジーン-1-イル]キノリンの合成



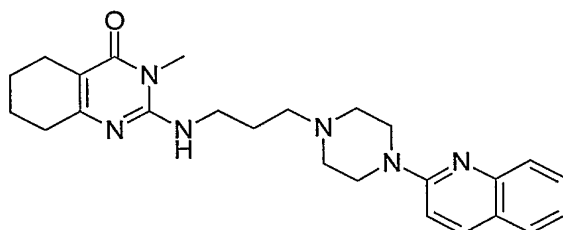
エタノール 30 ml に 2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)プロピル]イソインドール-1, 3-ジオン (文献: Pol. J. Chem., 75, 71~78 (2001) に記載の化合物) 1.52 g を加え、次いでエタノール 10 ml に溶解したヒドラジン-水和物 1.50 g を加え、7 時間加熱還流した。冷後、不溶物を濾去し

20

て、溶媒を減圧留去した。5規定水酸化ナトリウムでアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、2-[4-(3-アミノプロピル)ピペラジン-1-イル]キノリン0.99g(96%)を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J=1.2\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 3.75 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 4H), 2.78 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.58 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 4H), 2.46 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.78~1.63 (m, 2H)
- 10 Mass, m/e : 270 (M^+), 157 (base)

ステップ7-29-C: 3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オンの合成



15

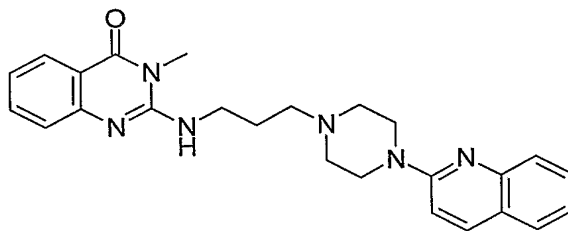
- 上記ステップ7-29-Aで合成した3-メチル-2-メチルスルファニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン420mg及び上記ステップ7-29-Bで合成した2-[4-(3-アミノプロピル)ピペラジン-1-イル]キノリン540mgの混合物を140℃で6時間過熱攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン420mg(48%)を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.91 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (ddd, $J=8.5\text{ Hz}$, 6.9 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.26~7.22 (m, 1H), 6.
- 25

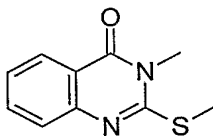
9.8 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.69 (br s, 1H), 3.77 (br s, 4H), 3.56~3.52 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.67 (br s, 4H), 2.64~2.61 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.49~2.40 (m, 4H), 1.88~1.87 (m, 2H), 1.77~1.70 (m, 4H)

5 Mass, m/e : 432 (M^+), 157 (base)

実施例 7-30



ステップ 7-30-A: 3-メチル-2-メチルスルファニル-3H-キナゾリン-4-オンの合成



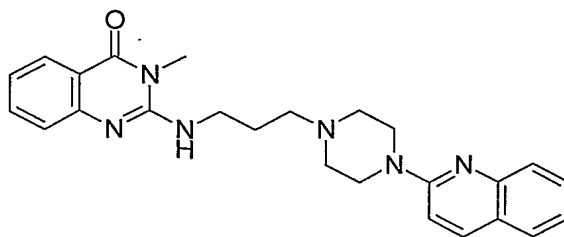
10

ポタシウム 3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-チオレー
トを出発原料として用い、前記ステップ 7-29-A と同様にして、3-メチル-2-メ
チルスルファニル-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.22~8.20 (m, 1H), 7.70~7.65 (m,
15 1H), 7.57~7.55 (m, 1H), 7.36 (ddd, $J=8.1$ Hz, $J=6.9$ Hz, $J=1.2$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)

Mass, m/e : 206 (M^+), 161 (base)

ステップ 7-30-B: 3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジーン-1-イル)プロピルアミノ]-3H-キナゾリン-4-オンの合成



上記ステップ 7-30-A で合成した 3-メチル-2-メチルスルファニル-3H-
 キナゾリン-4-オンを出発原料として用い、前記ステップ 7-29-B と同様にして、
 3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミ
 5 ノ]-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.10 (dd, $J=8.1\text{ Hz}$, 1.2 Hz , 1H),
 7.92 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.6
 2 (dd, $J=8.1\text{ Hz}$, 1.2 Hz , 1H), 7.58~7.53 (m, 2H), 7.
 36 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.27~7.23 (m, 1H), 7.15~7.1
 10 1 (m, 1H), 6.99 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (br s, 1H), 3.
 79 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.69~3.65 (m, 2H), 3.51 (s, 3
 H), 2.70 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.68~2.65 (m, 2H), 1.95
 ~1.92 (m, 2H)

Mass, m/e : 428 (M^+), 157 (base)

15 製造例 1



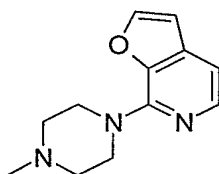
無水ピペラジン 8.6 g をエチレングリコール 100 ml に溶解し、7-クロロフロ [2,
 3-c]ピリジンを加え、140℃で一晩攪拌した。冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶
 液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒
 20 を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、7-ピペラジン-1
 -イルフロ [2, 3-c]ピリジン 1.52 g (75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.96 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (d,

$J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.83~3.80 (m, 4H), 3.06 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H)
 Mass, m/e : 203 (M^+), 135 (base)

製造例 2

- 5 製造例 1 と同様にして、7-(4-メチルピペラジン-1-イル)フロ[2,3-c]ピリジンを得た。



- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.95 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.88 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H), 2.59 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H), 2.38 (s, 3H)

Mass, m/e : 217 (M^+), 147 (base)

製造例 3

製造例 1 と同様にして、4-ピペラジン-1-イルフロ[3,2-c]ピリジンを得た。

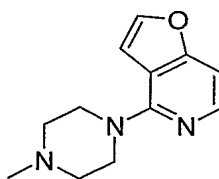


- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.05 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J = 0.8 \text{ Hz}$, 5.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 2.3 Hz, 1H), 3.67 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H), 3.05 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H)

- 20 Mass, m/e : 203 (M^+), 135 (base)

製造例 4

製造例 1 と同様にして、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フロ[2,3-c]ピリジンを得た。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.05 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 5.8 Hz , 1H), 6.81 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 2.3 Hz , 1H), 3.74 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H),
 5 2.59 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.37 (s, 3H)

Mass, m/e : 217 (M^+), 147 (base)

製造例 5

製造例 1 と同様にして、7-ピペラジン-1-イルチエノ[2,3-c]ピリジンを得た。



10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 3.64 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.09 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H)

15 Mass, m/e : 219 (M^+), 151 (base)

製造例 6

製造例 1 と同様にして、7-(4-メチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジンを得た。



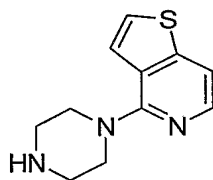
20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.13 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d,

$J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.71 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H), 2.63 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H), 2.38 (s, 3H)

Mass, m/e : 233 (M^+), 163 (base)

5 製造例 7

製造例 1 と同様にして、4-ピペラジン-1-イルチエノ [3, 2-c] ピリジンを得た。

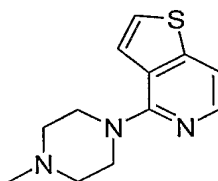


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.09 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.42~7.35 (m, 3H), 3.50 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H), 3.11 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H)

Mass, m/e : 219 (M^+), 151 (base)

製造例 8

15 製造例 1 と同様にして、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)チエノ [3, 2-c] ピリジンを得た。

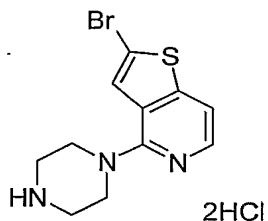


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.08 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.41~7.33 (m, 3H), 3.57 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H), 2.64 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 4H), 2.39 (s, 3H)

20 Mass, m/e : 233 (M^+), 163 (base)

製造例 9

製造例 1 と同様にして、2-ブロモ-4-ピペラジン-1-イルチエノ [3, 2-c] ピリジン 2 塩酸塩を得た。

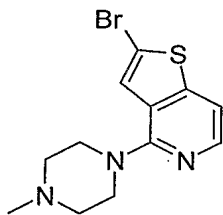


$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.03 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.72 (br s, 4H), 2.59 (br s, 4H)

5 Mass, m/e : 297 (M^+), 229 (base)

製造例 10

製造例 1 と同様にして、2-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) チエノ [3, 2-c] ピリジンを得た。

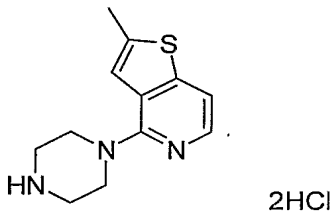


10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.05 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=0.8\text{ Hz}$, 5.8 Hz, 1H), 3.53 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.63 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.39 (s, 3H)

Mass, m/e : 311 (M^+), 83 (base)

15 製造例 11

製造例 1 と同様にして、2-メチル-4-ピペラジン-1-イルチエノ [3, 2-c] ピリジン 2 塩酸塩を得た。



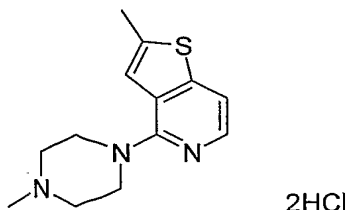
20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.94 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (d,

$J = 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.91 (br s, 4H), 2.59 (br s, 4H), 2.64 (s, 3H)

Mass, m/e: 233 (M^+), 177 (base)

製造例 12

- 5 製造例 1 と同様にして、2-メチル-4-(4-メチルピペラジーン-1-イルチエノ[3, 2-c]ピリジン 2 塩酸塩を得た。

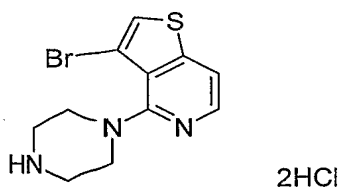


- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.96 (d, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.20 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 3H), 3.57 (br s, 4H), 3.30 ~ 3.27 (m, 4H), 2.84 (d, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e: 247 (M^+), 177 (base)

製造例 13

- 15 製造例 1 と同様にして、3-ブロモ-4-ピペラジーン-1-イルチエノ[3, 2-c]ピリジン 2 塩酸塩を得た。

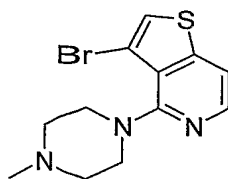


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.17 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.56 ~ 3.32 (m, 8H)

Mass, m/e: 297 (M^+), 229 (base)

20 製造例 14

製造例 1 と同様にして、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジーン-1-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジンを得た。

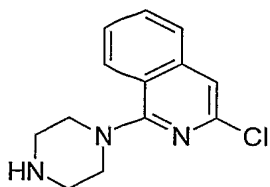


$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.17 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 3.59~3.51 (m, 4H), 3.37~3.27 (m, 4H), 2.87 (m, 3H)

5 Mass, m/e : 311 (M^+), 83 (base)

製造例 15

製造例 1 と同様にして、3-クロロ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン 2 塩酸塩を得た。

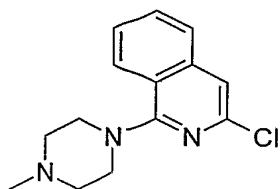


2HCl

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.08 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.78~7.75 (m, 1H), 7.64~7.62 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.60~3.57 (m, 4H), 3.29 (br s, 4H)
Mass, m/e : 247 (M^+), 179 (base)

製造例 16

15 製造例 1 と同様にして、3-クロロ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリン 2 塩酸塩を得た。



2HCl

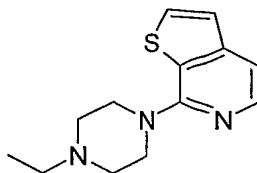
20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.79~7.75 (m, 1H), 7.64 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.98~3.52 (m, 4H), 3.52~3.32

(m, 4H), 2.86 (m, 3H)

Mass, m/e: 261 (M^+), 83 (base)

製造例 17

製造例 1 と同様にして、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-チエノ[2,3-c]ピリジンを得た。

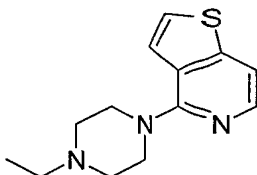


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.12 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.73 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.67 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.52 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.53 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e: 247 (M^+), 163 (base)

製造例 18

製造例 1 と同様にして、4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-チエノ[3,2-c]ピリジンを得た。

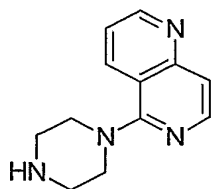


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.08 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.41~7.33 (m, 3H), 3.59 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.68 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.52 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.15 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e: 247 (M^+), 163 (base)

製造例 19

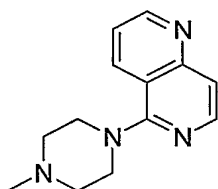
製造例 1 と同様にして、5-ピペラジン-1-イル-ナフチリジンを得た。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.99 (dd, $J=1.9\text{ Hz}$, 4.2 Hz , 1H),
 8.39 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 8.5 Hz , 1H), 8.34 (d, $J=6.2\text{ Hz}$,
 1H), 7.48 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=4.2\text{ Hz}$, 8.5 Hz , 1H), 3.42~3.39 (m, 4H), 3.16~3.14 (m, 4H)
 Mass, m/e : 214 (M^+), 146 (base)

製造例 20

製造例 1 と同様にして、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-[1,6]ナフチ
 リジンを得た。



10

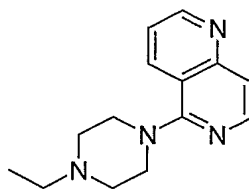
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.98 (dd, $J=1.9\text{ Hz}$, 4.2 Hz , 1H),
 8.39~8.36 (m, 1H), 8.33 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (d
 d, $J=0.8\text{ Hz}$, 5.8 Hz , 1H), 7.41 (dd, $J=4.3\text{ Hz}$, 5.8 Hz ,
 1H), 3.49 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.69 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H),
 2.41 (s, 3H)

15

Mass, m/e : 228 (M^+), 158 (base)

製造例 21

製造例 1 と同様にして、5-(4-エチルピペラジン-1-イル)-[1,6]ナフチ
 リジンを得た。

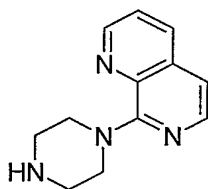


20

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.97 (dd, $J=1.9\text{ Hz}$, 4.2 Hz , 1H),
 8.38~8.35 (m, 1H), 8.32 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.46~7.
 45 (m, 1H), 7.40 (dd, $J=4.2\text{ Hz}$, 8.5 Hz , 1H), 3.49 (t,
 $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.71 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.54 (q, $J=7.$
 5 3 Hz, 2H), 1.15 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)
 Mass, m/e : 242 (M^+), 158 (base)

製造例 2 2

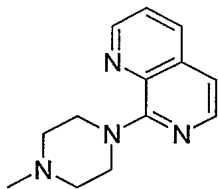
製造例 1 と同様にして、8-ピペラジン-1-イル- [1, 7] ナフチリジンを得た。



- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.82 (dd, $J=1.9\text{ Hz}$, 4.3 Hz , 1H),
 8.13 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J=1.9\text{ Hz}$, 8.5 Hz ,
 1H), 7.47 (dd, $J=4.2\text{ Hz}$, 8.5 Hz , 1H), 7.04 (d, $J=5.$
 8 Hz, 1H), 3.93 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.13 (t, $J=5.0\text{ Hz}$,
 4H)
 Mass, m/e : 214 (M^+), 146 (base)

製造例 2 3

製造例 1 と同様にして、8-(4-メチルピペラジン-1-イル)- [1, 7] ナフチリジンを得た。



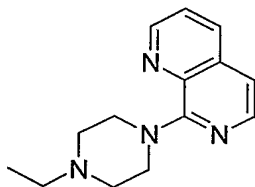
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.82 (dd, $J=1.9\text{ Hz}$, 4.3 Hz , 1H),
 8.12 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=1.9\text{ Hz}$, 8.5 Hz ,
 1H), 7.47 (dd, $J=4.2\text{ Hz}$, 8.5 Hz , 1H), 7.04 (d, $J=5.$
 4 Hz, 1H), 4.01 (br s, 4H), 2.67 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.

3 8 (s, 3H)

Mass, m/e : 228 (M⁺), 158 (base)

製造例 2 4

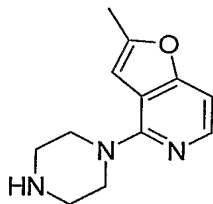
製造例 1 と同様にして、8-(4-エチルピペラジン-1-イル)-[1,7]ナフチ
5 リジンを得た。



¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.81 (dd, J=1.9 Hz, 4.2 Hz, 1H),
8.16 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=1.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=4.2 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J=5.
10 4 Hz, 1H), 4.03 (t, J=4.6 Hz, 4H), 2.71 (t, J=4.6 Hz, 4H), 2.51 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.15 (t, J=7.3 Hz, 3H)
Mass, m/e : 242 (M⁺), 158 (base)

製造例 2 5

製造例 1 と同様にして、2-メチル-4-ピペラジン-1-イル-5-[3,2-c]ピリジ
15 ンを得た。



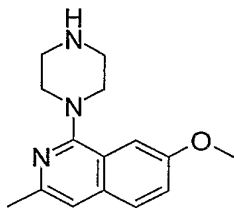
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.93 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.86 (dd,
J=1.2 Hz, 5.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.60 (t, J=5.0
Hz, 4H), 3.03 (t, J=5.0 Hz, 4H), 2.43 (d, J=1.2 Hz,
20 3H)

Mass, m/e : 217 (M⁺), 161 (base)

製造例 2 6

製造例 1 と同様にして、7-メトキシ-3-メチル-1-ピペラジン-1-イルイソキ

ノリンを得た。

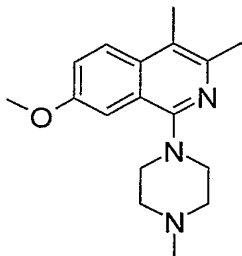


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.58 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 8.9 Hz , 1H), 7.05 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.36~3.32 (m, 4H), 3.18~3.14 (m, 4H), 2.54 (s, 3H)

Mass, m/e : 257 (M^+), 188 (Base)

製造例 27

製造例 1 と同様にして、7-メトキシ-3,4-ジメチル-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリンを得た。

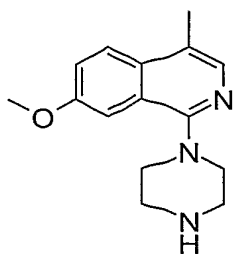


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.82 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.2 Hz , 1H), 3.93 (s, 3H), 3.41~3.34 (m, 4H), 2.73~2.68 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)

Mass, m/e : 285 (M^+), 215 (base), 202

製造例 28

製造例 1 と同様にして、7-メトキシ-4-メチル-1-ピペラジン-1-イルイソキノリンを得た。

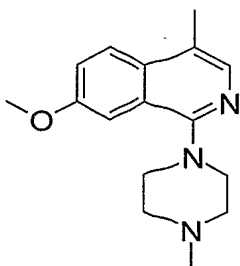


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.92 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.31~3.26 (m, 4H),
 5 3.18~3.14 (m, 4H), 2.49 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 257 (M^+), 201, 188 (base)

製造例 29

製造例 1 と同様にして、7-メトキシ-4-メチル-1-(4-メチルピペラジン-1-イル) イソキノリンを得た。

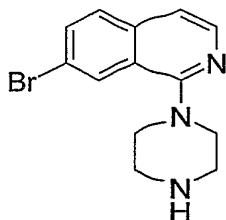


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.48~3.39 (m, 4H), 2.75~2.66 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)

Mass, m/e : 305 (M^+), 235, 83 (base)

製造例 30

製造例 1 と同様にして、7-ブロモ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリンを得た。

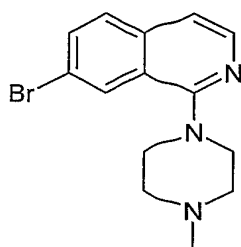


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.24~8.22 (m, 1H), 8.16 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J=1.9\text{ Hz}$, 8.5 Hz , 1H), 7.61 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.26~7.19 (m, 1H), 3.36~3.32 (m, 4H), 3.16~3.12 (m, 4H)

5 Mass, m/e : 292 (M^+), 235, 223 (base)

製造例 31

製造例 1 と同様にして、7-ブロモ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル) イソキノリンを得た。

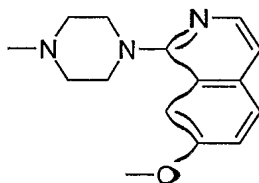


10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.23~8.21 (m, 1H), 8.16 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J=1.9\text{ Hz}$, 8.5 Hz , 1H), 7.61 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=0.8\text{ Hz}$, 5.8 Hz), 3.47~3.39 (m, 4H), 2.76~2.26 (m, 4H), 2.41 (s, 3H)

Mass, m/e : 305 (M^+), 235, 83 (base)

15 製造例 32

製造例 1 と同様にして、7-メトキシ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル) イソキノリンを得た。

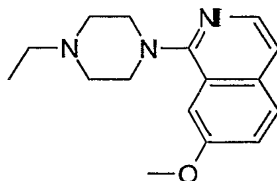


20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 8.9 Hz , 1H), 7.22 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.48~3.40 (m, 4H), 2.77~2.69 (m, 4H)

Mass, m/e : 257 (M⁺), 187 (base)

製造例 33

製造例 1 と同様にして、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシイソキノリンを得た。



5

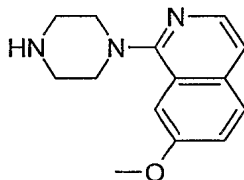
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.07 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.31~7.25 (m, 1H), 7.21 (d, J=5.8 Hz, 1H), 3.48~3.39 (m, 4H), 2.79~2.69 (m, 4H), 2.55 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H)

10

Mass, m/e : 271 (M⁺), 187 (base)

製造例 34

製造例 1 と同様にして、7-メトキシ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリンを得た。



15

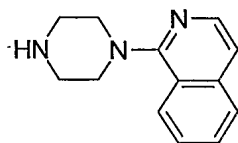
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.08 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=2.6 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.37~3.30 (m, 4H), 3.20~3.13 (m, 4H)

Mass, m/e : 243 (M⁺), 174 (base)

20

製造例 35

製造例 1 と同様にして、1-ピペラジン-1-イルイソキノリンを得た。

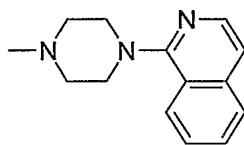


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.15 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.51 (ddd, 1.1 Hz, 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 3.41~3.34 (m, 4H), 3.18~3.13 (m, 4H)

Mass, m/e : 213 (M^+), 145 (base)

製造例 36

製造例 1 と同様にして、1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリンを得た。



10

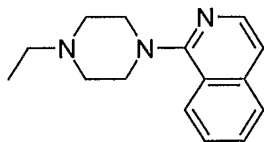
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.15 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (ddd, 1.1 Hz, 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 3.51~3.41 (m, 4H), 2.74~2.66 (m, 4H), 2.42 (s, 3H)

15

Mass, m/e : 227 (M^+), 157 (base)

製造例 37

製造例 1 と同様にして、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリンを得た。



20

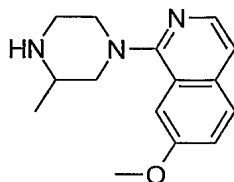
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (ddd, $J=1.1\text{ Hz}$, 7.0 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (ddd, 1.1 Hz, 7.0 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 3.51~3.44

(m, 4H), 2.77~2.69 (m, 4H), 2.55 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H),
1.17 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 241 (M^+), 157 (base)

製造例 38

- 5 製造例 1 と同様にして、7-メトキシ-1-(3-メチルピペラジン-1-イル) イソキノリンを得た。

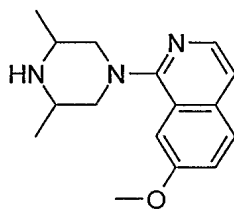


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d,
 $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J=$
10 2.7 Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.23 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.94 (s,
3H), 3.70~3.62 (m, 2H), 3.30~3.17 (m, 3H), 3.08~2.
99 (m, 1H), 2.80~2.71 (m, 1H), 1.20 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3
H)

Mass, m/e : 257 (M^+), 175 (base)

15 製造例 39

製造例 1 と同様にして、1-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシイソキノリンを得た。

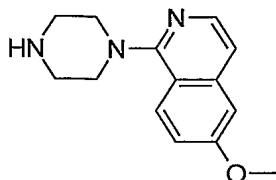


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d,
20 $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J=$
2.7 Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.21 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.93 (s,
3H), 3.70~3.62 (m, 2H), 3.33~3.23 (m, 2H), 2.66~2.
57 (m, 2H), 1.17 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 6H)

Mass, m/e : 271 (M^+), 187 (base)

製造例 40

製造例 1 と同様にして、6-メトキシ-1-ピペラジニン-1-イルイソキノリンを得た。

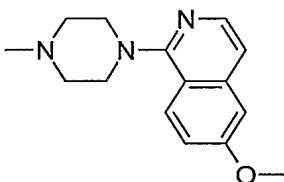


5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.10 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J=2.6\text{ Hz}$, 9.2 Hz , 1H), 7.02 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.38~3.32 (m, 4H), 3.18~3.12 (m, 4H)

Mass, m/e : 243 (M^+), 187 (base)

10 製造例 41

製造例 1 と同様にして、6-メトキシ-1-(4-メチルピペラジニン-1-イル)イソキノリンを得た。

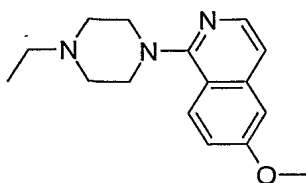


15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.09 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (dd, $J=2.6\text{ Hz}$, 9.2 Hz , 1H), 7.02 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.48~3.38 (m, 4H), 2.74~2.64 (m, 4H), 2.41 (s, 3H)

Mass, m/e : 257 (M^+), 187 (base)

20 製造例 42

製造例 1 と同様にして、1-(4-エチルピペラジニン-1-イル)-6-メトキシイソキノリンを得た。

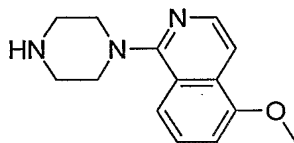


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.09 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=2.6\text{ Hz}$, 9.2 Hz, 1H), 7.01 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.48~3.38 (m, 4H), 2.76~2.67 (m, 4H), 2.55 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.16 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 271 (M^+), 187 (base)

製造例 4 3

製造例 1 と同様にして、5-メトキシ-1-ピペラジニン-1-イルイソキノリンを得た。

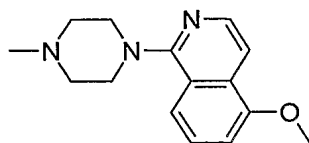


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.16 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J=0.8\text{ Hz}$, 5.8 Hz, 1H), 7.41 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.39~3.31 (m, 4H), 3.18~3.11 (m, 4H)

Mass, m/e : 243 (M^+), 174 (base)

製造例 4 4

製造例 1 と同様にして、5-メトキシ-1-(4-メチルピペラジニン-1-イル)イソキノリンを得た。



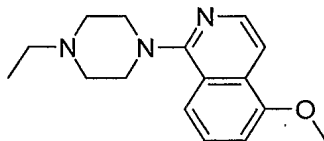
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.16 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (dd, $J=0.8\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=0.8\text{ Hz}$, 5.8 Hz, 1H), 7.41 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 3.

9.8 (s, 3H), 3.50~3.38 (m, 4H), 2.74~2.63 (m, 4H), 2.41 (s, 3H)

Mass, m/e: 257 (M⁺), 187 (base)

製造例 4 5

- 5 製造例 1 と同様にして、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メトキシイソキノリンを得た。

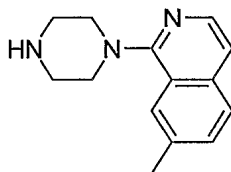


- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.15 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.50~3.40 (m, 4H), 2.77~2.68 (m, 4H), 2.55 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.16 (t, J=7.3 Hz, 3H)

Mass, m/e: 271 (M⁺), 187 (base)

製造例 4 6

- 15 製造例 1 と同様にして、7-メチル-1-ピペラジン-1-イルイソキノリンを得た。

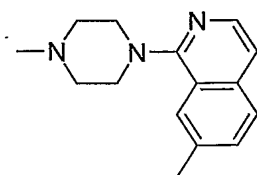


- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.10 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=1.5 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.8 Hz, 1H), 3.39~3.32 (m, 4H), 3.20~3.13 (m, 4H)

Mass, m/e: 227 (M⁺), 159 (base)

製造例 4 7

製造例 1 と同様にして、7-メチル-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリンを得た。

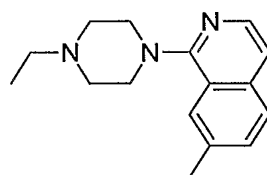


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.09 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.51~3.38 (m, 4H),
 5 2.77~2.64 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

Mass, m/e : 241 (M^+), 171 (base)

製造例 48

製造例 1 と同様にして、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メチルイソキノリンを得た。

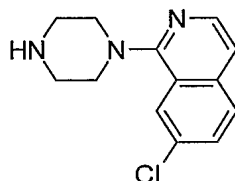


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.09 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.50~3.40 (m, 4H),
 10 2.80~2.69 (m, 4H), 2.59~2.52 (m, 5H), 1.17 (t, $J=$
 15 7.3 Hz, 3H)

Mass, m/e : 255 (M^+), 171 (base)

製造例 49

製造例 1 と同様にして、7-クロロ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリンを得た。



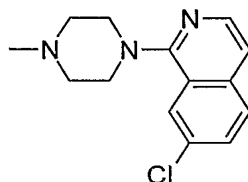
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.16 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 8.07 (d,

$J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 8.5 Hz , 1H), 7.23 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.41~3.33 (m, 4H), 3.20~3.14 (m, 4H)

Mass, m/e : 247 (M^+), 179 (base)

5 製造例 50

製造例 1 と同様にして、7-クロロ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル) イソキノリンを得た。

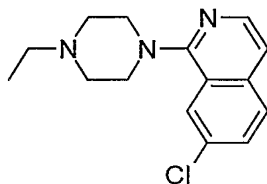


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.15 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 8.5 Hz , 1H), 7.22 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.48~3.40 (m, 4H), 2.77~2.70 (m, 4H), 2.42 (s, 3H)

Mass, m/e : 261 (M^+), 83 (base)

製造例 51

15 製造例 1 と同様にして、7-クロロ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル) イソキノリンを得た。

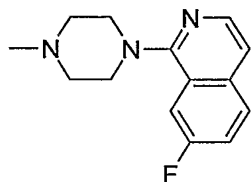


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.15 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 8.5 Hz , 1H), 7.21 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.49~3.40 (m, 4H), 2.79~2.69 (m, 4H), 2.56 (q, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 1.17 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 275 (M^+), 97 (base)

製造例 5 2

製造例 1 と同様にして、7-フルオロ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル) イソキノリンを得た。

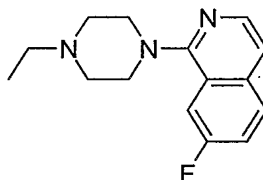


5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.78~7.73 (m, 1H), 7.73~7.66 (m, 1H), 7.42~7.35 (m, 1H), 7.24 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.48~3.37 (m, 4H), 2.76~2.64 (m, 4H), 2.42 (s, 3H)

Mass, m/e : 245 (M^+), 175 (base)

10 製造例 5 3

製造例 1 と同様にして、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-フルオロイソキノリンを得た。

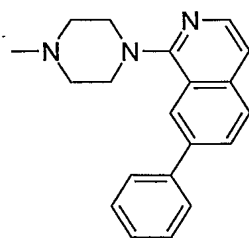


15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.78~7.73 (m, 1H), 7.73~7.67 (m, 1H), 7.42~7.36 (m, 1H), 7.24 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.49~3.39 (m, 4H), 2.79~2.70 (m, 4H), 2.56 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.17 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 259 (M^+), 175 (base)

20 製造例 5 4

製造例 1 と同様にして、1-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7-フェニルイソキノリンを得た。

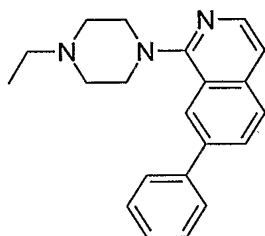


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.30~8.27 (m, 1H), 8.16 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.90~7.80 (m, 2H), 7.72~7.67 (m, 2H), 7.55~7.48 (m, 2H), 7.44~7.39 (m, 1H), 7.29~7.25 (m, 1H), 3.55~3.49 (m, 4H), 2.76~2.66 (m, 4H), 2.42 (s, 3H)

Mass, m/e : 303 (M^+), 233 (base)

製造例 5 5

製造例 1 と同様にして、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-フェニルイソキノリンを得た。

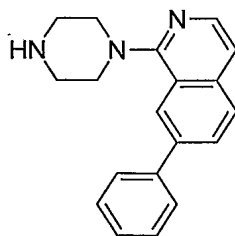


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.30~8.27 (m, 1H), 8.16 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.89~7.80 (m, 2H), 7.72~7.67 (m, 2H), 7.55~7.49 (m, 2H), 7.44~7.39 (m, 1H), 7.28~7.24 (m, 1H), 3.58~3.48 (m, 4H), 2.81~2.72 (m, 4H), 2.56 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.17 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 317 (M^+), 233 (base)

製造例 5 6

製造例 1 と同様にして、7-フェニル-1-ピペラジン-1-イルイソキノリンを得た。

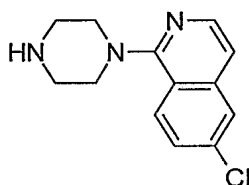


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.30 (s, 1H), 8.16 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.90~7.80 (m, 2H), 7.72~7.67 (m, 2H), 7.54~7.48 (m, 2H), 7.44~7.39 (m, 1H), 7.28 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.47~3.38 (m, 4H), 3.21~3.14 (m, 4H)

Mass, m/e : 289 (M^+), 220 (base)

製造例 57

製造例 1 と同様にして、6-クロロ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリンを得た。

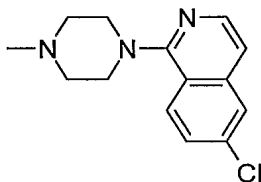


10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.16 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=1.9\text{ Hz}$, 8.9 Hz, 1H), 7.16 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.40~3.34 (m, 4H), 3.17~3.12 (m, 4H)

Mass, m/e : 247 (M^+), 179 (base)

15 製造例 58

製造例 1 と同様にして、6-クロロ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリンを得た。

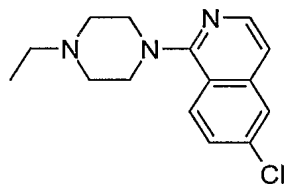


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.15 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 8.01 (d,

$J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 8.9 Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.45 (t, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 4H), 2.69 (t, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 4H), 2.41 (s, 3H)
 Mass, m/e : 261 (M^+), 83 (base)

5 製造例 59

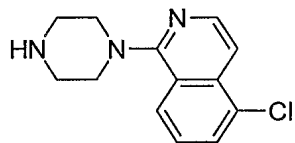
製造例 1 と同様にして、6-クロロ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリンを得た。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.15 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 8.9 Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.46 (t, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 4H), 2.72 (t, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 4H), 2.55 (q, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 1.16 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H)
 Mass, m/e : 275 (M^+), 83 (base)

15 製造例 60

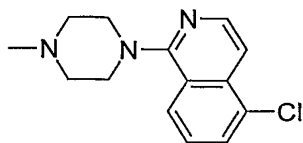
製造例 1 と同様にして、5-クロロ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリンを得た。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.25 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.04 (td, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 7.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 5.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 3.41~3.35 (m, 4H), 3.18~3.13 (m, 4H)
 Mass, m/e : 247 (M^+), 179 (base)

製造例 61

製造例 1 と同様にして、5-クロロ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル) イソキノリンを得た。

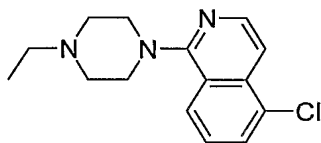


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.24 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 7.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=1.2\text{ Hz}$, 5.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=7.3\text{ Hz}$, 8.5 Hz, 1H), 3.45 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 2.69 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 2.41 (s, 3H)

Mass, m/e : 261 (M^+), 83 (base)

10 製造例 6 2

製造例 1 と同様にして、5-クロロ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル) イソキノリンを得た。

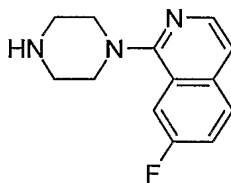


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.24 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J=0.8\text{ Hz}$, 7.3 Hz, 1H), 7.61 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 3.47 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 2.73 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 2.55 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.16 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H)

Mass, m/e : 275 (M^+), 97 (base)

20 製造例 6 3

製造例 1 と同様にして、7-フルオロ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリンを得た。

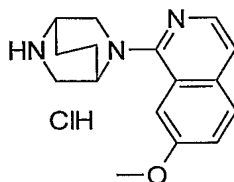


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.79~7.69 (m, 2H), 7.43~7.37 (m, 1H), 7.27~7.24 (m, 1H), 3.38~3.32 (m, 4H), 3.19~3.14 (m, 4H)

Mass, m/e : 231 (M^+), 163 (base)

5 製造例 6 4

製造例 1 と同様にして、1-(2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-7-メトキシイソキノリンを得た。

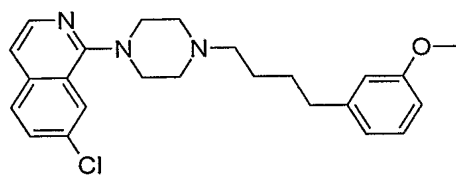


$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.97 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.42~4.31 (m, 1H), 4.10~3.98 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.96~3.27 (m, 3H), 2.48~2.37 (m, 1H), 2.28~2.13 (m, 1H), 2.08~1.92 (m, 2H)

Mass, m/e : 269 (M^+), 175 (base)

製造例 6 5

製造例 1 と同様にして、7-クロロ-1-[4-[4-(3-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジーン-1-イル]イソキノリンを得た。



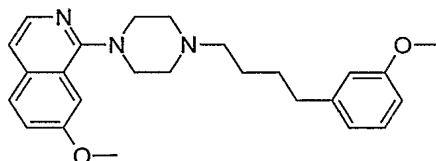
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.15 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.67 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J=3.9\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 6.75~6.69 (m, 2H), 3.86 (s, 3H),

3. 39 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2. 69 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 4H), 2. 59 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 2. 41 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 1. 75~1. 50 (m, 4H)

Mass, m/e : 409 (M^+), 191 (base), 121, 107

5 製造例 6 6

製造例 1 と同様にして、7-メトキシ-1-[4-[4-(3-メトキシフェニル)ブチル]ピペラジーン-1-イル]イソキノリンを得た。

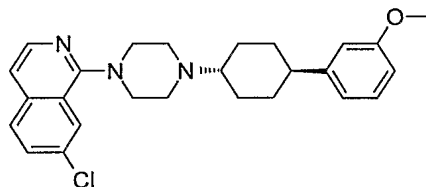


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8. 17 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 8. 08 (s, 1H), 7. 20 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7. 13 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 7. 10 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7. 04 (t, $J=3.9\text{ Hz}$, 1H), 6. 80 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 6. 79~6. 65 (m, 2H) 3. 96 (s, 3H), 3. 89 (s, 3H), 3. 42 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 4H), 2. 73 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 4H), 2. 63 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2. 43 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 1. 78~1. 47 (m, 4H)

Mass, m/e : 405 (M^+), 187 (base), 121, 107

製造例 6 7

製造例 1 と同様にして、7-クロロ-1-[4-[トランス-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-イル]ピペラジーン-1-イル]イソキノリンを得た。



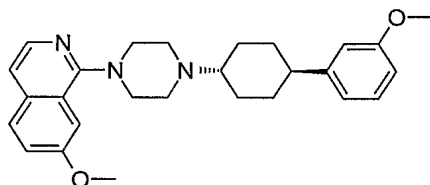
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8. 14 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 8. 03 (m, 1H), 7. 69 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7. 55 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 7. 53 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 7. 22 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 6. 81 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 6. 76~6. 72 (m, 2H), 3. 80 (s, 3H),

3. 59 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2. 97 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 4H), 2. 53~2. 47 (m, 2H), 2. 21~2. 10 (m, 4H), 2. 09~2. 00 (m, 4H)

Mass, m/e : 435 (M^+), 420, 191 (base), 121, 107

5 製造例68

製造例1と同様にして、7-メトキシ-1-[4-[トランス-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキサ-1-イル]ピペラジン-1-イル]イソキノリンを得た。

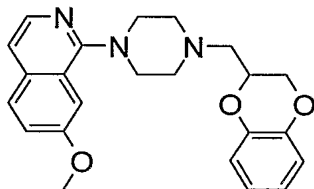


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8. 08 (d, $J=5.7\text{ Hz}$, 1H), 8. 00 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7. 20 (d, $J=5.7\text{ Hz}$, 1H), 7. 14 (d, $J=5.7\text{ Hz}$, 1H), 7. 11 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.3 Hz , 1H), 7. 01 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 6. 82 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 6. 78~6. 72 (m, 2H), 3. 92 (s, 3H), 3. 80 (s, 3H), 3. 43 (m, 4H), 2. 87 (t, $J=4.4\text{ Hz}$, 4H), 2. 50~2. 47 (m, 2H), 2. 16~2. 10 (m, 4H), 2. 06~1. 98 (m, 4H)

Mass, m/e : 431 (M^+), 416, 187 (base), 121

製造例69

製造例1と同様にして、1-[4-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-2-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-7-メトキシイソキノリンを得た。



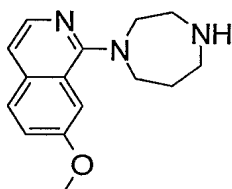
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8. 06 (d, $J=5.7\text{ Hz}$, 1H), 7. 66 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7. 39 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7. 22 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7. 28 (dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 8.8 Hz , 1H), 6. 89 (dd,

$J = 4.6 \text{ Hz}$, 9.6 Hz , 1 H), 6.84 (dd, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 5.8 Hz , 1 H), $4.41 \sim 4.35$ (m, 2 H), 4.05 (dd, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 11.2 Hz , 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.41 (t, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 4 H), $2.92 \sim 2.85$ (m, 2 H), $2.83 \sim 2.73$ (m, 4 H)

5 Mass, m/e : 391 (M^+), 376 , 282 , 187 (base), 174

製造例 7 0

製造例 1 と同様にして、1-[1, 4] ジアゼパネー 1-イルー 7-メトキシイソキノリンを得た。

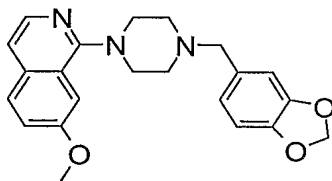


10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : $8.02 \sim 7.99$ (m, 2 H), $7.11 \sim 7.09$ (m, 2 H), 7.00 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.76 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2 H), 3.72 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2 H), 3.27 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2 H), 3.16 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2 H), 2.75 (br s, 1 H), $2.00 \sim 1.95$ (m, 2 H)

15 Mass, m/e : 257 (M^+), 242 , 201 , 187 (base)

製造例 7 1

製造例 1 と同様にして、1-(4-ベンゾ [1, 3] ジオキソールー 5-イルメチルピペラジネー 1-イル) -7-メトキシイソキノリンを得た。

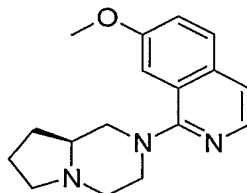


20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.97 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.13 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.09 (dd, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 9.3 Hz , 1 H), 7.00 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.77 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H), 5.94 (s, 2 H), 3.91 (s, 3

H), 3.53 (s, 2H), 3.39 (m, 4H), 2.69 (t, J=4.5 Hz, 4H)
 Mass, m/e: 377 (M⁺), 187 (base), 174, 135

製造例 7 2

製造例 1 と同様にして、1-((8a S)-オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジ
 5 ン-2-イル)-7-メトキシイソキノリンを得た。

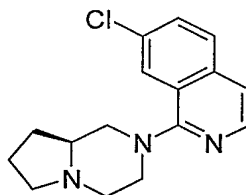


¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.07 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=2.3 Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87~3.84 (m, 1H), 3.79~3.75 (m, 2H), 3.22~3.16 (m, 2H), 2.93~2.88 (m, 1H), 2.64~2.58 (m, 1H), 2.40~2.38 (m, 1H), 2.29 (q, J=8.5 Hz, 1H), 1.94~1.76 (m, 3H), 1.65~1.52 (m, 1H)

Mass, m/e: 283 (M⁺), 96 (base)

15 製造例 7 3

製造例 1 と同様にして、7-クロロ-1-((8a S)-オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジ
 ン-2-イル) イソキノリンを得た。



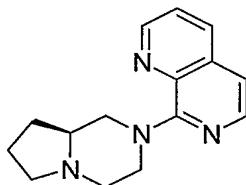
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.14 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.55~7.52 (m, 1H), 7.19 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.87~3.83 (m, 1H), 3.78~3.73 (m, 1H), 3.24~3.16 (m, 3H), 2.93~2.87 (m, 1H), 2.63~2.60 (m, 1H), 2.38~2.25 (m, 2H), 1.93~1.

8.3 (m, 3H), 1.63~1.51 (m, 1H)

Mass, m/e : 287 (M⁺), 96 (base)

製造例 7 4

製造例 1 と同様にして、8-((8a S)-オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジ
5 ン-2-イル)-1, 7-ナフチリジンを得た。

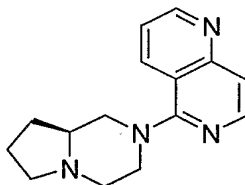


¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.83 (dd, J=1.9 Hz, 4.2 Hz, 1H),
8.13 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=1.9 Hz, 8.5 Hz,
1H), 7.48 (dd, J=4.3 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J=5.
10 4 Hz, 1H), 4.96~4.90 (m, 2H), 3.32~3.25 (m, 1H), 3.
19~3.15 (m, 2H), 2.97~2.92 (m, 1H), 2.62~2.56 (m,
1H), 2.34~2.33 (m, 1H), 2.25 (q, J=8.9 Hz, 1H), 1.9
6~1.85 (m, 2H), 1.82~1.75 (m, 1H), 1.56~1.50 (m,
1H)

15 Mass, m/e : 254 (M⁺), 96 (base)

製造例 7 5

製造例 1 と同様にして、5-((8a S)-オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジ
20 ン-2-イル)-1, 6-ナフチリジンを得た。



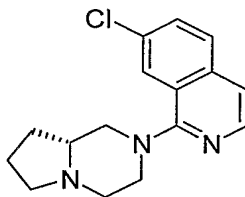
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.98 (dd, J=1.9 Hz, 4.2 Hz, 1H),
8.40~8.37 (m, 1H), 8.33 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.47~7.
40 (m, 2H), 3.93 (td, J=2.3 Hz, 8.3 Hz, 1H), 3.82 (d
d, J=2.7 Hz, 11.8 Hz, 1H), 3.32~3.25 (m, 1H), 3.21

～3.16 (m, 2H), 2.97～2.93 (m, 1H), 2.59 (dt, J=2.7 Hz, 1H), 1.2 Hz, 1H), 2.37～2.25 (m, 2H), 1.94～1.75 (m, 3H), 1.55～1.50 (m, 1H)

Mass, m/e: 254 (M⁺), 96 (base)

5 製造例 7 6

製造例 1 と同様にして、7-クロロ-1-((8aR)-オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジニン-2-イル) イソキノリンを得た。

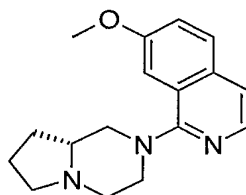


¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.15 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=1.9 Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J=5.8 Hz, 1H), 3.86 (td, J=2.3 Hz, 11.6 Hz, 1H), 3.80～3.75 (m, 1H), 3.25～3.17 (m, 3H), 2.94～2.88 (m, 1H), 2.65～2.59 (m, 1H), 2.39～2.34 (m, 1H), 2.28 (t, J=8.9 Hz, 1H), 1.95～1.84 (m, 2H), 1.84～1.75 (m, 1H), 1.55～1.48 (m, 1H)

Mass, m/e: 287 (M⁺), 96 (base)

製造例 7 7

製造例 1 と同様にして、1-((8aR)-オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジニン-2-イル)-7-メトキシイソキノリンを得た。

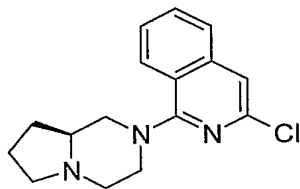


¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.06 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=3.4 Hz, 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.27

(dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 8.9 Hz , 1 H), 7.19 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1 H),
 3.93 (s, 3 H), 3.85 (td, $J=2.3\text{ Hz}$, 12.0 Hz , 1 H), 3.7
 $7\sim 3.74$ (m, 1 H), $3.20\sim 3.15$ (m, 3 H), 2.89 (t, $J=10.$
 8 Hz , 1 H), 2.60 (t, $J=11.2\text{ Hz}$, 1 H), $2.39\sim 2.37$ (m, 1
 5 H), $2.32\sim 2.25$ (m, 1 H), $1.93\sim 1.83$ (m, 2 H), $1.80\sim 1.$
 76 (m, 1 H), $1.59\sim 1.51$ (m, 1 H)
 Mass, m/e : 283 (M^+), 96 (base)

製造例 7 8

製造例 1 と同様にして、3-クロロ-1-((8a S)-オクタヒドロピロロ [1, 2
 10 -a] ピラジン-2-イル) イソキノリンを得た。

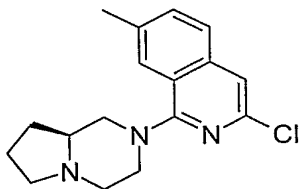


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.00 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1 H), 7.64 (d,
 $J=7.7\text{ Hz}$, 1 H), $7.60\sim 7.56$ (m, 1 H), $7.46\sim 7.42$ (m, 1
 15 H), 7.22 (s, 1 H), 3.99 (td, $J=2.3\text{ Hz}$, 12.3 Hz , 1 H), $3.$
 $93\sim 3.89$ (m, 1 H), 3.24 (dt, $J=2.7\text{ Hz}$, 12.0 Hz , 1 H),
 $3.18\sim 3.13$ (m, 2 H), $2.95\sim 2.90$ (m, 1 H), $2.61\sim 2.23$
 (m, 2 H), $1.93\sim 1.83$ (m, 1 H), $1.81\sim 1.74$ (m, 2 H), 1.5
 $3\sim 1.47$ (m, 1 H)

Mass, m/e : 287 (M^+), 96 (base)

20 製造例 7 9

製造例 1 と同様にして、3-クロロ-1-((8a S)-オクタヒドロピロロ [1, 2
 -a] ピラジン-2-イル) -7-メチルイソキノリンを得た。

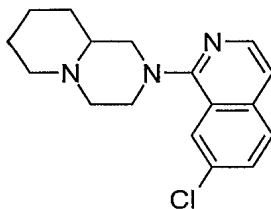


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.55 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=1.5\text{ Hz}$, 8.5 Hz , 1H), 7.19 (s, 1H), 3.95 (td, $J=2.3\text{ Hz}$, 12.3 Hz , 1H), 3.90~3.86 (m, 1H), 3.25~3.13 (m, 2H), 2.95~2.89 (m, 1H), 2.62~2.57 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.35~2.24 (m, 2H), 1.91~1.83 (m, 2H), 1.79~1.76 (m, 1H), 1.56~1.51 (m, 1H)

Mass, m/e : 301 (M^+), 96 (base)

製造例 80

製造例 1 と同様にして、7-クロロ-1-オクタヒドロピリド [1, 2-a] ピラジン-2-イルイソキノリンを得た。

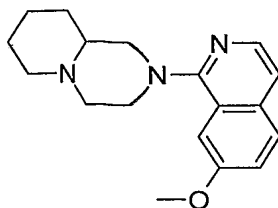


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.15 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J=1.9\text{ Hz}$, 8.9 Hz , 1H), 7.21 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.72 (qd, $J=2.7\text{ Hz}$, 12.3 Hz , 1H), 3.56 (td, $J=2.7\text{ Hz}$, 12.3 Hz , 1H), 3.23 (dt, $J=2.7\text{ Hz}$, 12.3 Hz , 1H), 2.97~2.84 (m, 3H), 2.63 (dt, $J=2.7\text{ Hz}$, 11.6 Hz , 1H), 2.33~2.16 (m, 2H), 1.87~1.78 (m, 1H), 1.75~1.57 (m, 3H), 1.45~1.28 (m, 2H)

Mass, m/e : 301 (M^+), 110 (base)

製造例 81

製造例 1 と同様にして、7-メトキシ-1-オクタヒドロピリド [1, 2-a] ピラジン-2-イルイソキノリンを得た。

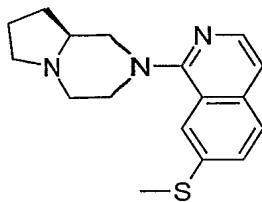


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 8.9 Hz , 1H), 7.20 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72 (qd, $J=2.7\text{ Hz}$, 12.3 Hz , 1H), 3.57 (td, $J=2.7\text{ Hz}$, 12.3 Hz , 1H), 3.26~3.16 (m, 1H), 2.98~2.84 (m, 3H), 2.63 (dt, $J=2.7\text{ Hz}$, 11.6 Hz , 1H), 2.35~2.25 (m, 1H), 2.25~2.15 (m, 1H), 1.84~1.54 (m, 4H), 1.42~1.32 (m, 2H)

Mass, m/e : 297 (M^+), 110 (base)

製造例 8 2

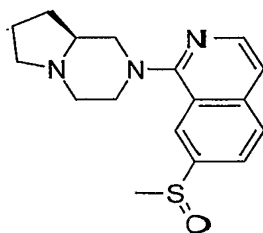
製造例 1 と同様にして、7-メチルスルファニル-1-(S)-オクタヒドロピリド[1, 2-a]ピラン-2-イルイソキノリンを得た。



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.10 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J=1.9\text{ Hz}$, 8.5 Hz , 1H), 7.18 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.91~3.84 (m, 1H), 3.82~3.75 (m, 1H), 3.25~3.15 (m, 3H), 2.94~2.85 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.43~2.24 (m, 2H), 1.97~1.73 (m, 3H), 1.66~1.47 (m, 2H)

Mass, m/e : 299 (M^+), 96 (base)

製造例 8 3

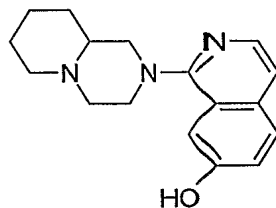


まず、製造例1と同様にして、7-メチルスルファニル-1-(S)-オクタヒドロピ
リド[1, 2-a]ピラン-2-イルイソキノリン285mgを得た。これに、30%過
酸化水素水1ml及び酢酸0.5mlを加え、室温で15分攪拌後、アンモニア水でアル
カリ性としてジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留
去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン=1:
4)で精製し、7-メタンスルフィニル-1-(S)-オクタヒドロピリド[1, 2-a]
ピラン-2-イルイソキノリン235mg(78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.43~8.40 (m, 1H), 8.23 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.77~7.73 (m, 1H),
7.28~7.25 (m, 1H), 3.94 (d, $J=12.0\text{ Hz}$, 1H), 3.89~
3.81 (m, 1H), 3.33~3.23 (m, 1H), 3.23~3.14 (m, 2H),
3.02~2.91 (m, 1H), 2.79 (d, $J=1.5\text{ Hz}$, 3H), 2.70~2.
60 (m, 1H), 2.46~2.25 (m, 2H), 1.97~1.75 (m, 3H), 1.
62~1.46 (m, 1H)

Mass, m/e : 315 (M^+), 96 (base)

製造例8.4



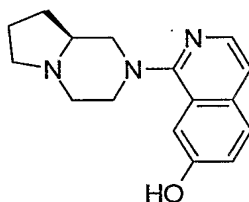
まず、製造例1と同様にして、7-メトキシ-1-(S)-オクタヒドロピリド[1, 2-a]
ピラジン-2-イルイソキノリン610mgを得た。これに、47%臭化水素酸水溶液8
mlを加え2時間加熱還流した。冷後、5規定水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、
クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（飽和アンモニア水：メタノール：クロロホルム＝0.5：5：45）で精製し7-ヒドロキシ-1-オクタヒドロピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルイソキノリン500mg（86%）を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.03 (dd, J = 1.2 Hz, 5.8 Hz, 1H),
 5 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.27~7.21 (m, 1H), 7.20 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.71~3.63 (m, 1H), 3.58~3.51 (m, 1H), 3.27~3.17 (m, 1H), 2.95~2.83 (m, 3H), 2.60~2.50 (m, 1H), 2.31~2.07 (m, 2H), 1.82~1.54 (m, 4H), 1.39~1.26 (m, 2H)
 10 Mass, m/e : 283 (M⁺), 110 (base)

製造例 8 5

製造例 8 4 と同様にして、1-(S)-オクタヒドロピリド[1, 2-a]ピラン-2-イル-7-ヒドロキシイソキノリンを得た。

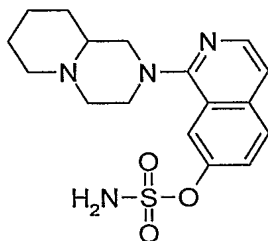


- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.02 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29~7.25 (m, 1H), 7.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.71~3.58 (m, 2H), 3.32~3.23 (m, 1H), 3.21~3.13 (m, 2H), 3.01~2.85 (m, 3H), 2.55~2.46 (m, 1H), 1.98~1.79 (m, 3H), 1.59~1.49 (m, 1H)
 20 Mass, m/e : 269 (M⁺), 96 (base)

製造例 8 6

- 製造例 8 4 において合成した7-ヒドロキシ-1-オクタヒドロピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イルイソキノリン105mgをN-メチルピロリドン3mlに溶解し、これ
 25 にスルファモイルクロリド1.00gを加え室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中で中和し、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減

圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（25%アンモニア水：メタノール：クロロホルム＝1：10：90）で精製し、1-オクタヒドロピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イル-7-スルファモイルイソキノリン85mg（75%）を得た。

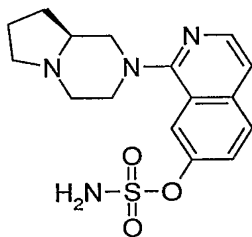


5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.05 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 8.9 Hz, 1H), 7.14 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.62~3.49 (m, 2H), 3.05 (dt, $J=2.7\text{ Hz}$, 12.3 Hz, 1H), 2.94~2.72 (m, 3H), 2.54 (dt, $J=3.1\text{ Hz}$, 11.6 Hz, 1H), 2.27 (t, $J=10.8\text{ Hz}$, 1H), 2.21~2.12 (m, 1H), 1.83~1.54 (m, 4H), 1.43~1.21 (m, 2H)

Mass, m/e : 362 (M^+), 110 (base)

製造例87

製造例86と同様にして、1-(S)-オクタヒドロピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イル-7-スルファモイルイソキノリンを得た。



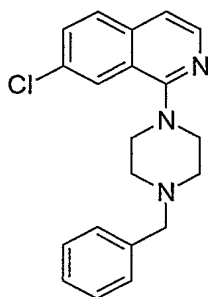
10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.08 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 8.9 Hz, 1H), 7.17 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.85~3.78 (m, 1H), 3.73~3.65 (m, 1H), 3.18~3.05 (m, 3H), 2.86~2.78 (m, 1H), 2.63~2.54 (m, 1H), 2.43~2.24 (m,

2H), 1.95~1.74 (m, 3H), 1.53~1.41 (m, 1H)

Mass, m/e: 348 (M^+), 96 (base)

製造例 88

ステップ1: 1-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-7-クロイソキノリンの合成。



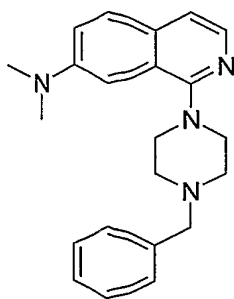
1, 7-ジクロイソキノリン 3.96 g 及びベンジルピペラジン 10.50 g の混合物を 150℃で3時間攪拌した。残渣に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。

10 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し 1-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-7-クロイソキノリン 4.78 g (71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 8.8 Hz, 1H), 7.39~7.23 (m, 5H), 7.20 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.41 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 4H), 2.73 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 4H)

Mass, m/e: 337 (M^+), 191, 159, 91 (base)

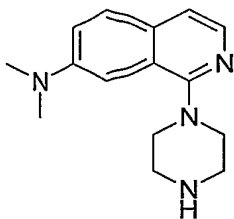
ステップ2: 1-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-7-ジメチルアミノイソキノリンの合成。



上記ステップ1で合成した1-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-7-クロロイ
ソキノリン1.01gをテトラヒドロフラン30mlに溶解した後、これに酢酸パラジウ
ム20mg、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル48mg、ナトリウム
5 -tert-ブトキシド450mg及び2.0Mジメチルアミンテトラヒドロフ
ラン溶液5mlを加えて封管し、この混合物を80℃で16時間攪拌した。不溶物を濾別した後、
溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：クロロホ
ルム=1：19)で精製して、1-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-7-ジメチ
ルアミノイソキノリン261mg(25%)を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.94 (d, $J=5.7\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.45~7.20 (m, 6H), 7.18 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.49 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 4H), 3.06 (s, 6H), 2.77 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H)
Mass, m/e : 346 (M^+), 330, 200 (base), 187, 91

15 ステップ3：7-ジメチルアミノ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリンの合成。



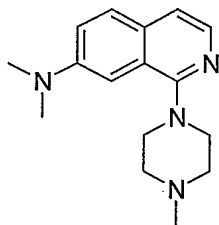
上記ステップ2で合成した1-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-7-ジメチル
アミノイソキノリン250mgをエタノール20mlに溶解し、これに10%パラジウム
炭素50mgを加え、この混合物を水素雰囲気下室温にて16時間攪拌した。不溶物を濾
20 別し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：

クロロホルム＝１：９）で精製し、７－ジメチルアミノ－１－ピペラジーン－１－イルイソキノリン４６ｍｇ（２５％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.95 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 8.9 Hz, 1H), 7.16 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 3.39 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.19 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.07 (s, 6H)
 Mass, m/e : 256 (M^+), 200, 187 (base)

製造例 89

製造例 88 で得られた化合物を常法によりメチル化し、７－ジメチルアミノ－１－（４－メチルピペラジーン－１－イル）イソキノリンを得た。

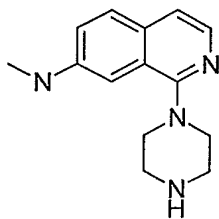


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.95 (d, $J=5.7\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J=2.8\text{ Hz}$, 9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 3.45 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.07 (s, 6H), 2.71 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.42 (s, 3H)

Mass, m/e : 270 (M^+), 200, 187 (base)

製造例 90

製造例 88 と同様にして、７－メチルアミノ－１－ピペラジーン－１－イルイソキノリンを得た。

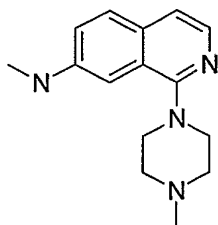


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.93 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J=1.3\text{ Hz}$, 8.9 Hz , 1H), 6.90 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 3.56 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 3.33 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.94 (s, 3H)

Mass, m/e : 242 (M^+), 198, 186, 173 (base)

製造例 9 1

製造例 8 9 と同様にして、7-メチルアミノ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリンを得た。

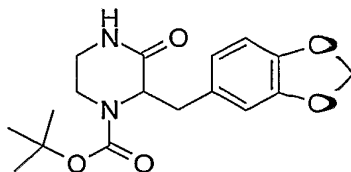


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.94 (d, $J=5.7\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=2.6\text{ Hz}$, 5.1 Hz , 1H), 6.97 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 3.44 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.72 (t, $J=5.0\text{ Hz}$, 4H), 2.42 (s, 3H)

Mass, m/e : 256 (M^+), 186 (base), 173, 157

製造例 9 2

ステップ 1: 2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-1-tert-ブトキシカルボニル-3-オキソピペラジンの合成。



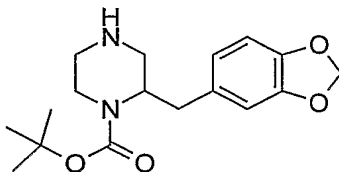
アルゴン雰囲気下、テトラヒドロフラン 25 ml 及びジイソプロピルアミン 2.78 g の混合物に、氷冷下にて、1.58 M の n-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液 17.5 ml を滴下し、そのまま 30 分攪拌した。これに、氷冷下にて、1-tert-ブトキシ

カルボニル-3-オキソピペラジン (Tetrahedron Lett, 1980, 21, 3019-3020を参照して製造したもの) 2.50 gのテトラヒドロフラン60 ml溶液を滴下し、そのまま3時間攪拌した後、5-クロロメチル-ベンゾ [1, 3] ジオキソール 2.30 gのテトラヒドロフラン20 ml溶液を氷冷下にて滴下し、そのまま
 5 1時間攪拌した。反応液を室温とし、18時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、2-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-1-tert-ブトキシカルボニル-3-オキソピペラジン 2.84 g (68%) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.67 (s, 1H), 6.65 (d, $J=1.3\text{ Hz}$, 2H), 5.90 (s, 2H), 4.52~4.43 (m, 1H), 4.12 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.23 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 2.57 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 1.45 (s, 9H)

Mass, m/e : 334 (M^+), 278, 144, 57 (base)

15 ステップ2: 2-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-1-tert-ブトキシカルボニルピペラジンの合成。



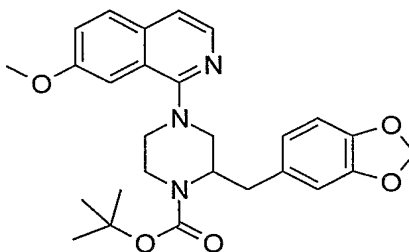
上記ステップで合成した2-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-1-tert-ブトキシカルボニル-3-オキソピペラジン 2.00 gをテトラヒドロフラン50 mlに溶解し、これに水素化リチウムアルミニウム 1.00 gを加え16時間加熱還流した。反応液に10%水酸化カリウム水溶液を加え、不溶物を濾別し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:19) で精製し、2-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 1.27 g (66%) を得た。
 25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.68 (s, 1H), 6.65 (d, $J=0.5\text{ Hz}$,

2H), 5.90 (s, 2H), 4.02~3.87 (m, 3H), 3.78~3.54 (m, 2H), 2.96~2.77 (m, 2H), 2.65~2.51 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)

Mass, m/e: 320 (M⁺), 219, 57 (base)

5 ステップ3: 1-(2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-4-イル)-7-メトキシイソキノリンの合成。

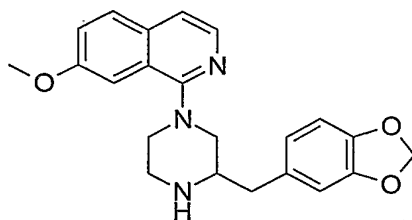


10 上記ステップで合成した2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン320mg、1-クロロ-7-メトキシイソキノリン200mg及びトリエチルアミン110mgの混合物を、エチレングリコール2ml
 中にて150℃で18時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸
 マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 15 イー（酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1）で精製し、1-(2-ベンゾ[1,3]ジオ
 キソール-5-イルメチル-1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-4-イル)
 -7-メトキシイソキノリン210mg(44%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.05 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.64 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.26 (dd, J=2.1Hz, 9.1Hz, 1H), 7.22 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.79 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.33~3.26 (m, 2H), 3.21~3.14 (m, 2H), 2.80~2.66 (m, 3H), 1.45 (s, 9H)

Mass, m/e: 477 (M⁺), 342 (base), 187, 135

ステップ4: 1-(3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシイソキノリンの合成。

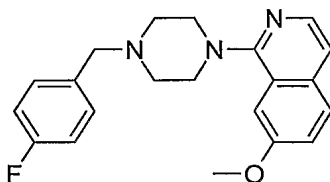


上記ステップで合成した1-(2-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-
1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-4-イル)-7-メトキシイソキノリン
150mgを4規定塩酸ジオキサン溶液10ml中にて18時間攪拌した。反応液を飽和
5 炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：
クロロホルム=1:9）で精製し、1-(3-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル
メチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシイソキノリン69mg（58%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.33~7.30 (m, 1H), 7.25~7.18 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.72 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.66~3.59 (m, 2H), 3.30~3.18 (m, 2H), 3.15~3.10 (m, 2H), 2.80~2.64 (m, 3H)

Mass, m/e : 377 (M^+), 242 (base), 187, 135

15 製造例93



アセトン10ml中に7-メトキシ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン50mg、4-フルオロ臭化ベンジル100mg及びトリエチルアミン100mgを加えて、5
時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メ
タノール：クロロホルム=1:19）で精製し、1-[4-(4-フルオロベンジル)ピ
ペラジン-1-イル]-7-メトキシイソキノリン52mg（79%）を得た。

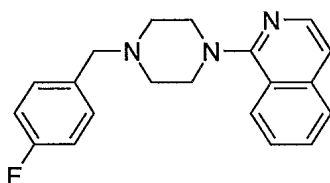
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.33~7.30 (m, 1H), 7.25~7.18 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.72 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.66~3.59 (m, 2H), 3.30~3.18 (m, 2H), 3.15~3.10 (m, 2H), 2.80~2.64 (m, 3H)

$J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.41~7.32 (m, 3H), 7.30~7.26 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.06~6.99 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.45~3.35 (m, 4H), 2.77~2.67 (m, 4H)

5 Mass, m/e : 351 (M^+), 187 (base)

製造例 9 4

製造例 9 3 と同様にして、1-[4-(4-フルオロベンジル)ピペラジーン-1-イル]イソキノリンを得た。

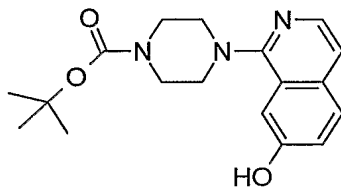


10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.14 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.59 (ddd, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 6.9 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.49 (ddd, 1.2 Hz, 6.9 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.38~7.32 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.06~6.99 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.47~3.40 (m, 4H), 2.75~2.68 (m, 4H)

15 Mass, m/e : 321 (M^+), 157 (base)

製造例 9 5

ステップ 1: 1-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジーン-1-イル)-7-ヒドロキシイソキノリンの合成。



20

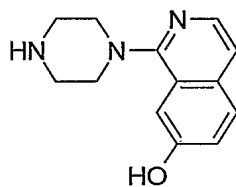
7-メトキシ-1-ピペラジーン-1-イルイソキノリン 4.00 g 及び 47% 臭化水素酸水溶液 40 ml の混合物を 2 時間加熱還流した。冷後、5 規定水酸化ナトリウム水溶液を用いてアルカリ性とし、次いで 1, 4-ジオキサン 30 ml、ジ-tert-ブチルジ

カルボネート 3.94 g を加えて、室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝1：19）で精製し、1-(4-tert-butylcarboxypiperidin-1-yl)-7-hydroxyisoquinoline 6.3 g (85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.03 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 7.30~7.23 (m, 2H), 3.72~3.64 (m, 4H), 3.34~3.26 (m, 4H), 1.51 (s, 9H)

Mass, m/e : 329 (M^+), 173 (base)

ステップ 2: 7-ヒドロキシ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン 塩酸塩の合成。

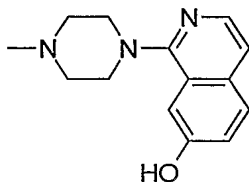


上記ステップで合成した 1-(4-tert-butylcarboxypiperidin-1-yl)-7-hydroxyisoquinoline 70 mg 及び 4 規定塩酸酢酸エチル溶液 3 ml の混合物を室温で 1 時間攪拌した。結晶を濾取して酢酸エチルで洗浄し、7-ヒドロキシ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン 塩酸塩 43 mg (収率 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.02 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 7.64~7.56 (m, 2H), 4.06~3.98 (m, 4H), 3.68~3.59 (m, 4H)

Mass, m/e : 229 (M^+), 173 (base)

製造例 96



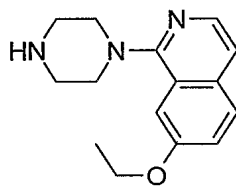
7-メトキシ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)イソキノリン 795 mg 及び 4

7%臭化水素酸水溶液 8 ml の混合物を 2.5 時間加熱還流した。冷後、20%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（飽和アンモニア水：メタノール：クロロホルム＝1：10：90）で精製し 7-ヒドロキシ-1-（4-メチルピペラジン-1-イル）イソキノリン 673 mg（80%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.01 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.26~7.19 (m, 2H), 3.48~3.35 (m, 4H), 2.70~2.55 (m, 4H), 2.33 (s, 3H)

Mass, m/e : 243 (M^+), 173 (base)

製造例 97



1-（4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル）-7-ヒドロキシイソキノリン 105 mg をアセトン 10 ml に溶解した後、炭酸カリウム 93 mg 及びヨウ化エチル 55 mg を加え 2 時間加熱還流した。ヨウ化エチル 55 mg を追加して 2 時間還流した後、炭酸カリウム 48 mg 及びヨウ化エチル 55 mg を追加して、更に、一晚還流した。冷後、水を加えて酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：4）で精製し、1-（4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル）-7-エトキシイソキノリン 102 mg（90%）を得た。

次にこれを、4 規定塩酸ジオキサン溶液 3 ml 中にて、室温で 30 分攪拌した。10%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし酢酸エチルで抽出、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝1：4）で精製し 7-エトキシ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン 67 mg（93%）を得た。

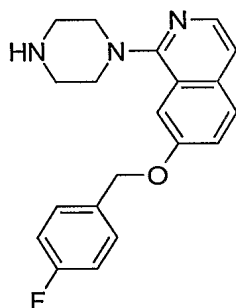
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=$

2. 3 Hz, 8. 9 Hz, 1H), 7. 22 (d, J=5. 8 Hz, 1H), 4. 17 (q, J=6. 9 Hz, 2H), 3. 38~3. 32 (m, 4H), 3. 20~3. 14 (m, 4H), 1. 51 (t, J=6. 9 Hz, 3H)

Mass, m/e: 257 (M⁺), 188 (base)

5 製造例 98

製造例 97 と同様にして、7-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-ピペラジン-1-イルイソキノリンを得た。

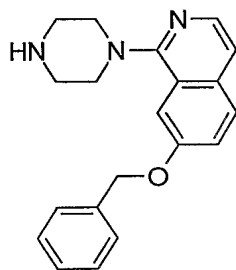


¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8. 08 (d, J=5. 8 Hz, 1H), 7. 70 (d, J=8. 8 Hz, 1H), 7. 49~7. 42 (m, 2H), 7. 41~7. 38 (m, 1H), 7. 38~7. 33 (m, 1H), 7. 22 (d, J=5. 8 Hz, 1H), 7. 12~7. 06 (m, 2H), 5. 20 (s, 2H), 3. 29~3. 22 (m, 4H), 3. 13~3. 06 (m, 4H)

Mass, m/e: 337 (M⁺), 109 (base)

15 製造例 99

製造例 97 と同様にして、7-ベンジルオキシ-1-ピペラジン-1-イルイソキノリンを得た。



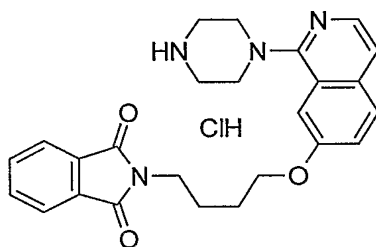
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8. 06 (d, J=5. 8 Hz, 1H), 7. 69 (d, J=8. 9 Hz, 1H), 7. 50~7. 29 (m, 7H), 7. 21 (d, J=5. 8 Hz

z, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.24~3.18 (m, 4H), 3.08~3.02 (m, 4H)

Mass, m/e: 319 (M^+), 91 (base)

製造例100

- 5 製造例97と同様にして、7-[4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)ブトキシ]-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン 塩酸塩を得た。

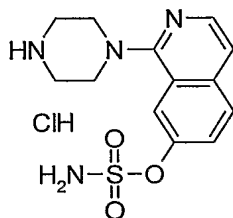


- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.97~7.91 (m, 2H), 7.89~7.80 (m, 4H), 7.57~7.48 (m, 2H), 7.38 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H),
10 4.25~4.16 (m, 4H), 3.79~3.63 (m, 8H), 1.87~1.77 (m, 4H)

Mass, m/e: 430 (M^+), 160 (base)

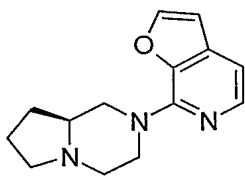
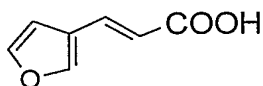
実施例101

- 15 実施例97と同様にして、7-スルファモイルオキシー-1-ピペラジン-1-イルイソキノリン 塩酸塩を得た。



- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.19~8.11 (m, 3H), 8.07 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J=2.3\text{ Hz}$, 8.9 Hz, 1H), 7.57 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.65~3.57 (m, 4H), 3.40~3.31 (m, 4H)
20

製造例102

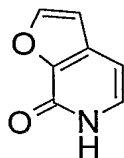
ステップ 102-A

3-フルアルデヒド 10.0 g および、マロン酸 15.0 g をピリジン 12 ml に加え、
 5 80℃から90℃で2時間加熱撹拌した。反応液を氷水にあげ、1規定塩酸で弱酸性とし、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルに溶解後、1規定塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶し、3-フラン-3-イルアリリックアシッド 11.78 g (82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.70~7.67 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.

10 62~6.61 (m, 1H), 6.16 (d, $J=15.8\text{ Hz}$, 1H)

Mass, m/e : 138 (M^+ , base)

ステップ 102-B

上記ステップ 102-A で得た 3-フラン-3-イルアリリックアシッド 5.0 g および、

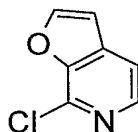
15 トリエチルアミン 4.3 g をアセトン 50 ml に溶解し、氷冷下、クロロ炭酸エチル 5.2 g を 10 分かけて滴下した。氷冷下で 30 分撹拌後、アジ化ナトリウム水溶液 (アジ化ナトリウム 3.5 g を精製水 15 ml に溶解したもの) を滴下し、さらに 1 時間氷冷下撹拌した。氷水 150 ml を加え、ベンゼンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、液温を 30℃以下に保ち、約 20 ml に濃縮した。この溶液を、220℃に加熱したジフェニルメタン 40 ml、トリブチルアミン 7 ml に、液温が 220℃を保つよう、
 20 1.5 時間かけてベンゼンを留去しながら滴下した。滴下終了後、冷却し、*n*-ヘキサンを加え、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥し、6H-フロ [2, 3-c]

ピリジン-7-オン 3.15 g (64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 11.50 (br s, 1H), 8.07 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 6.50 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H)

5 Mass, m/e : 135 (M^+ , base)

ステップ 102-C

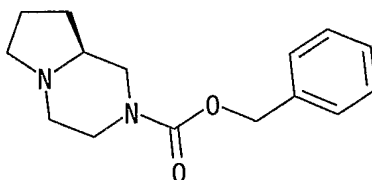


10 上記ステップ 102-B で得た 6H-フロ [2, 3-c] ピリジン-7-オン 3.1 g を
オキシ塩化リン 16.0 g 中、1.5 時間加熱還流し、反応液を氷にあげ、飽和炭酸水素
ナトリウム水溶液にて中和した。クロロホルムにより抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾
燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサ
ン:酢酸エチル=1:1) で精製し、7-クロロフロ [2, 3-c] ピリジン 2.36 g
(67%) を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.19 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H)

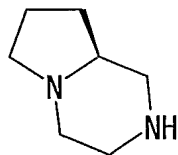
Mass, m/e : 153 (M^+ , base)

ステップ 102-D

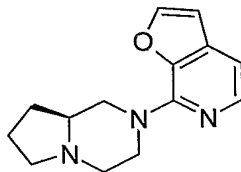


20 N-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリン 12.5 g および、カルボニルジイミダゾ
ール 8.9 g をテトラヒドロフラン 150 ml に溶解し、30 分撹拌した。グリシンメチ
ルエステル塩酸塩 6.9 g および、トリエチルアミン 5.6 g を加え、室温で一晩撹拌し
た。反応液を濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン
酸水溶液、および、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残

- 5 渣をメタノール100mlに溶解し、10%パラジウム炭素2.0gを加え、水素気流下、
 一晚攪拌し、触媒を濾別し、濃縮した。この残渣をメタノール100mlに溶解し、トリ
 エチルアミンを加え、14時間加熱還流した。濃縮し、2-プロパノールを適量加え、析
 出した結晶を濾取、乾燥し、(8a S)-2-ベンジルオキシカルボニルヘキサヒドロピロ
 10 ロ[1, 2-a]ピラジン-1, 4-ジオン6.48g(84%)を得た。この(8a S)-
 2-ベンジルオキシカルボニルヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 4-
 ジオン4.0gをテトラヒドロフラン40mlに溶かし、水素化リチウムアルミニウム5.
 9gのテトラヒドロフラン60ml溶液へ滴下した後、14時間加熱還流した。反応液を
 15 氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解
 した後、ベンジルオキシカルボニルクロリドを加え、氷冷下1時間、続いて室温で2時間
 攪拌した。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
 濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=25:1)
 で精製し、(8a S)-2-ベンジルオキシカルボニルオクタヒドロピロロ[1, 2-a]
 ピラジン2.77g(41%)を得た。
 15 ¹H-NMR (CDCl₃): 7.36~7.35 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.
 28~4.10 (m, 2H), 3.10~3.05 (m, 1H), 2.98 (br s, 2
 H), 2.61 (br s, 1H), 2.15~2.09 (m, 2H), 1.88~1.66
 (m, 5H)
 Mass, m/e: 260 (M⁺), 91 (base)
 20 ステップ102-E



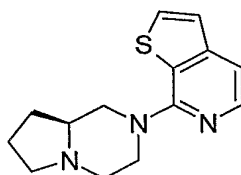
- 上記ステップ102-Dで得た(8a S)-2-ベンジルオキシカルボニルオクタヒドロ
 ピロロ[1, 2-a]ピラジン5.2gをメタノール100mlに溶解し、20%水酸化
 パラジウム炭素2.0gを加え、水素気流下1時間攪拌した後、触媒を濾別し、反応液を
 25 濃縮して(8a S)-オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン4.65g(100%)
 を得た。

ステップ 102-F

- 上記ステップ 102-E で得た (8 a S) -オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン
 380 mg をエチレングリコール 10 ml に溶解し、上記ステップ 102-C で得た 7-
 5 クロロプロ [2, 3-c] ピリジン 270 mg、トリエチルアミン 202 mg を加え、1
 40℃で一晩攪拌した。冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽
 出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲ
 ルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) で精製し、7-((8
 a S) -オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) プロ [2, 3-c] ピ
 10 リジン 190 mg (39%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.95 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (d,
 $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 4.80~4.76 (m, 1H), 4.71~4.66 (m, 1H), 3.
 9 Hz, 1H), 4.80~4.76 (m, 1H), 4.71~4.66 (m, 1H), 3.
 325~3.14 (m, 3H), 2.87~2.81 (m, 1H), 2.44~2.40 (m,
 15 1H), 2.38~2.13 (m, 2H), 1.96~1.84 (m, 2H), 1.82~1.
 74 (m, 1H), 1.56~1.51 (m, 1H)

Mass, m/e : 243 (M^+), 147 (base)

製造例 103

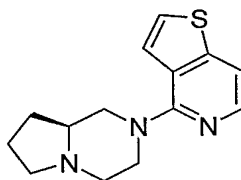
- 20 製造例 102 と同様にして、7-((8 a S) -オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピ
 ラジン-2-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.12 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d,
 $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=5.$

4 Hz, 1H), 4.44~4.40 (m, 1H), 4.34~4.31 (m, 1H), 3.27~3.26 (m, 1H), 3.23~3.11 (m, 2H), 2.92~2.86 (m, 1H), 2.50~2.45 (m, 1H), 2.27~2.21 (m, 2H), 1.95~1.86 (m, 2H), 1.83~1.76 (m, 1H), 1.59~1.51 (m, 1H)

5 Mass, m/e: 259 (M⁺), 163 (base)

製造例 104

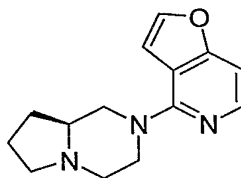


製造例 102と同様にして、4-((8aS)-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)チエノ[3,2-c]ピリジンを得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.04 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.43~7.29 (m, 3H), 4.17~4.12 (m, 1H), 4.07~4.02 (m, 1H), 3.28~3.22 (m, 1H), 3.19~3.14 (m, 2H), 2.94~2.88 (m, 1H), 2.51 (dt, J=2.7 Hz, 7.2 Hz, 1H), 2.29~2.22 (m, 2H), 1.94~1.85 (m, 2H), 1.85~1.75 (m, 1H), 1.56~1.50 (m, 1H)

Mass, m/e: 259 (M⁺), 107 (base)

製造例 105



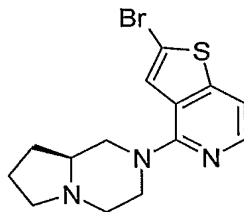
製造例 102と同様にして、4-((8aS)-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)フロ[3,2-c]ピリジンを得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.04 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J=5.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=0.8 Hz, 2.3 Hz, 1H), 4.48 (ddd, J=1.9 Hz, 2.7 Hz, 12.

3 Hz, 1H), 4.35~4.31 (m, 1H), 3.30~3.23 (m, 1H), 3.18~3.13 (m, 2H), 2.91~2.85 (m, 1H), 2.44~2.38 (m, 1H), 2.25~2.13 (m, 2H), 1.95~1.84 (m, 2H), 1.82~1.50 (m, 2H)

5 Mass, m/e: 243 (M⁺), 147 (base)

製造例 106

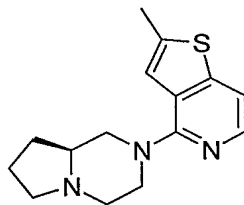


製造例 102 と同様にして、2-ブロモ-4-((8a S)-オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) チエノ [3, 2-c] ピリジンを得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.05 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.06 (td, J=2.3 Hz, 12.3 Hz, 1H), 3.98~3.94 (m, 1H), 3.25~3.14 (m, 3H), 2.91~2.85 (m, 1H), 2.51~2.47 (m, 1H), 2.27~2.19 (m, 2H), 1.94~1.82 (m, 2H), 1.81~1.75 (m, 1H), 1.54~1.49 (m, 1H)

Mass, m/e: 337 (M⁺), 96 (base)

製造例 107



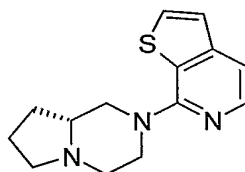
製造例 102 と同様にして、4-((8a S)-オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) -2-メチルチエノ [3, 2-c] ピリジンを得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.01 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.23~7.22 (m, 1H), 7.03 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.07 (td, J=2.3 Hz, 12.0 Hz, 1H), 3.98 (d, J=11.8 Hz, 1H), 3.23~3.

0.8 (m, 3H), 2.90~2.84 (m, 1H), 2.58 (dd, $J=1.2$ Hz, 4.3 Hz, 3H), 2.53~2.47 (m, 2H), 2.37~2.27 (m, 2H), 1.93~1.85 (m, 2H), 1.81~1.75 (m, 1H), 1.54~1.50 (m, 1H)

5 Mass, m/e : 273 (M^+), 177 (base)

製造例 108

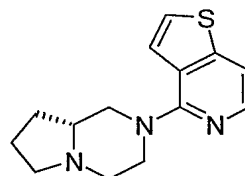


製造例 102と同様にして、7-((8aR)-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジーン-2-イル)チエノ[2,3-c]ピリジンを得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.13 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.41 (td, $J=2.3$ Hz, 12.0 Hz, 1H), 4.35~4.31 (m, 1H), 3.24~3.15 (m, 3H), 2.93~2.87 (m, 1H), 2.51~2.45 (m, 1H), 2.28~2.22 (m, 2H), 1.94~1.87 (m, 15 2H), 1.81~1.73 (m, 1H), 1.56~1.52 (m, 1H)

Mass, m/e : 259 (M^+), 163 (base)

製造例 109



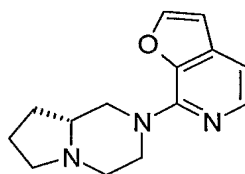
製造例 102と同様にして、4-((8aR)-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジーン-2-イル)チエノ[3,2-c]ピリジンを得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.43~7.41 (m, 1H), 7.37 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=0.8$ Hz, 5.8 Hz, 1H), 4.17~4.13 (m, 1H), 4.05 (ddd, $J=1.$

9 Hz, 5.0 Hz, 12.7 Hz, 1H), 3.26 (dt, $J=2.7$ Hz, 12.3 Hz, 1H), 3.19~3.15 (m, 2H), 2.95~2.89 (m, 1H), 2.52 (dt, $J=2.7$ Hz, 11.2 Hz, 1H), 2.30~2.23 (m, 2H), 1.94~1.87 (m, 2H), 1.82~1.76 (m, 1H), 1.56~1.49 (m, 1H)

Mass, m/e : 259 (M^+), 163 (base)

製造例 110

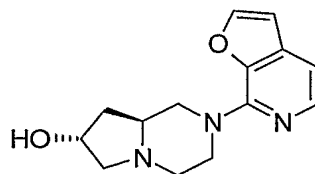


製造例 102 と同様にして、7-((8aR)-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)フロ[2,3-c]ピリジンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.93 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.79~4.74 (m, 1H), 4.69~4.65 (m, 1H), 3.324~3.12 (m, 3H), 2.86~2.80 (m, 1H), 2.43~2.39 (m, 1H), 2.37~2.12 (m, 2H), 1.95~1.83 (m, 2H), 1.81~1.70 (m, 1H), 1.56~1.49 (m, 1H)

Mass, m/e : 243 (M^+), 147 (base)

製造例 111



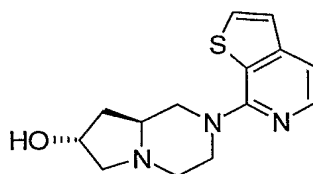
製造例 102 と同様にして、7-((7R, 8aS)-7-ヒドロキシオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)フロ[2,3-c]ピリジンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.93 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=2.3$ Hz, 1H)

3 Hz, 1H), 4.76~4.72 (m, 1H), 4.68~4.63 (m, 1H), 4.56~4.52 (m, 1H), 3.60~3.56 (m, 1H), 3.19~3.07 (m, 2H), 2.78 (dt, $J=1.9$ Hz, 10.4 Hz, 1H), 2.61~2.49 (m, 2H), 2.23~2.19 (m, 1H), 1.92~1.81 (m, 2H)

5 Mass, m/e : 259 (M^+), 147 (base)

製造例 112

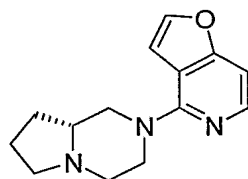


製造例 102と同様にして、7-((7R, 8aS)-7-ヒドロキシオクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジーン-2-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジンを得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.11 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.57~4.52 (m, 1H), 4.38~4.34 (m, 1H), 4.30~4.25 (m, 1H), 3.61~3.56 (m, 1H), 3.18 (dt, $J=3.1$ Hz, 12.7 Hz, 1H), 3.10 (dt, $J=2.7$ Hz, 11.2 Hz, 1H),
15 2.86~2.81 (m, 1H), 2.72~2.59 (m, 2H), 2.28~2.24 (m, 1H), 1.93~1.81 (m, 2H)

Mass, m/e : 275 (M^+), 163 (base)

製造例 113



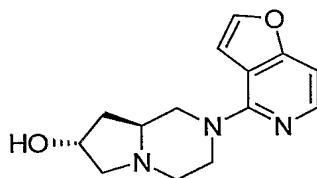
20 製造例 102と同様にして、4-((8aR)-オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジーン-2-イル)フロ[3, 2-c]ピリジンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.04 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=0.8$ Hz, 5.8 Hz, 1H), 6.8

3～6.82 (m, 1H), 4.50～4.46 (m, 1H), 4.35～4.31 (m, 1H), 3.27 (dt, J=3.1Hz, 12.3Hz, 1H), 3.18～3.14 (m, 2H), 2.92～2.86 (m, 1H), 2.41 (dt, J=3.4Hz, 11.2Hz, 1H), 2.25～2.15 (m, 2H), 1.95～1.85 (m, 2H), 1.82
5 ～1.75 (m, 1H), 1.56～1.48 (m, 1H)

Mass, m/e: 243 (M⁺), 147 (base)

製造例114

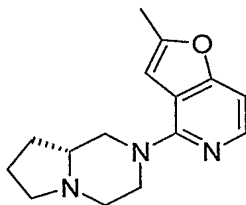


製造例102と同様にして、4-((7R, 8aS)-7-ヒドロキシオクタヒドロピ
10 ロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル)フロ[3, 2-c]ピリジンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.04 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.54 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.92 (dd, J=1.2Hz, 5.8Hz, 1H), 6.82 (dd, J=0.8Hz, 2.3Hz, 1H), 4.57～4.53 (m, 1H), 4.43 (ddd, J=1.9Hz, 2.7Hz, 11.9Hz, 1H), 4.32～4.27
15 (m, 1H), 3.60～3.56 (m, 1H), 3.25～3.20 (m, 1H), 3.11～3.07 (m, 1H), 2.86～2.81 (m, 1H), 2.66～2.52 (m, 2H), 2.26～2.23 (m, 1H), 1.89～1.82 (m, 2H)

Mass, m/e: 259 (M⁺), 147 (base)

製造例115



20

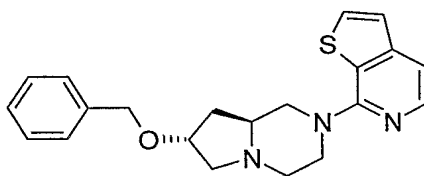
製造例102と同様にして、4-((8aR)-2-メチルフロ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.97 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.84 (dd,

J = 0.8 Hz, 5.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.42~4.38 (m, 1H), 4.28~4.21 (m, 1H), 3.24~3.12 (m, 3H), 2.86~2.80 (m, 1H), 2.43 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.42~2.35 (m, 1H), 2.26~2.13 (m, 2H), 1.93~1.85 (m, 2H), 1.80~1.73 (m, 1H), 1.55~1.48 (m, 1H)

Mass, m/e : 257 (M⁺), 161 (base)

製造例 116

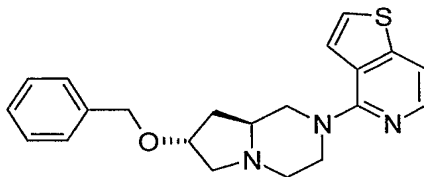


製造例 102 と同様にして、7-((7R, 8aS)-7-ベンジルオキシオクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) チエノ [2, 3-c] ピリジンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.34~7.22 (m, 7H), 4.49 (dd, J = 1.6 Hz, 3.5 Hz, 2H), 4.39~4.35 (m, 1H), 4.30~4.26 (m, 1H), 3.56~3.52 (m, 1H), 3.20~3.08 (m, 2H), 2.85~2.80 (m, 1H), 2.62~2.53 (m, 2H), 2.38~2.34 (m, 1H), 1.99 (ddd, J = 1.5 Hz, 7.2 Hz, 13.1 Hz, 1H), 1.81~1.75 (m, 1H)

Mass, m/e : 365 (M⁺), 91 (base)

製造例 117

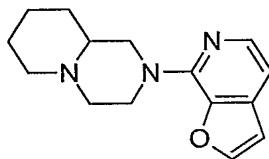


製造例 102 と同様にして、4-((7R, 8aS)-7-ベンジルオキシオクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) チエノ [3, 2-c] ピリジンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.06 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.41~7.

2.6 (m, 8H), 4.53~4.4 (m, 2H), 4.25~4.22 (m, 1H), 4.10 (td, $J=2.3\text{ Hz}$, 11.9 Hz , 1H), 4.00 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 12.7 Hz , 1H), 3.56~3.52 (m, 1H), 3.21~3.14 (m, 1H), 3.11~3.07 (m, 1H), 2.85~2.80 (m, 1H), 2.66~2.56 (m, 2H), 2.37 (dd, $J=5.4\text{ Hz}$, 9.6 Hz , 1H), 1.97 (ddd, $J=1.5\text{ Hz}$, 6.2 Hz , 13.1 Hz , 1H), 1.79~1.71 (m, 1H)
 Mass, m/e : 365 (M^+), 163 (base)

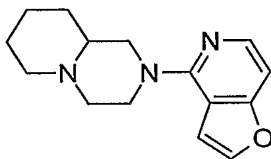
製造例 118



10 製造例 102 と同様にして、7-オクタヒドロピリド [1, 2-a] ピラジン-2-イルフロ [2, 3-c] ピリジンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.95 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 4.65~4.58 (m, 1H), 4.49~4.43 (m, 1H), 3.30~3.20 (m, 1H), 2.94~2.77 (m, 3H), 2.47~2.38 (m, 1H), 2.15~2.04 (m, 2H), 1.87~1.77 (m, 1H), 1.73~1.64 (m, 3H), 1.40~1.29 (m, 2H)
 Mass, m/e : 257 (M^+), 110 (base)

製造例 119



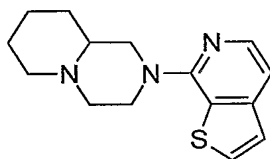
20

製造例 102 と同様にして、4-オクタヒドロピリド [1, 2-a] ピラジン-2-イルフロ [3, 2-c] ピリジンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.04 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (d,

$J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.92 (dd, $J = 0.7 \text{ Hz}$, 5.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 2.3 Hz, 1H), 4.30~4.22 (m, 1H), 4.20~4.13 (m, 1H), 3.29 (dt, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 12.3 Hz, 1H), 2.94~2.81 (m, 3H), 2.46~2.37 (m, 1H), 2.15~2.04 (m, 2H), 1.88~1.75 (m, 1H), 1.75~1.57 (m, 3H), 1.42~1.24 (m, 2H)
 Mass, m/e: 257 (M^+), 110 (base)

製造例 120

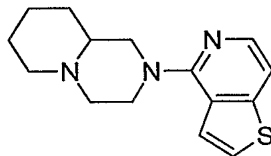


10 製造例 102 と同様にして、7-オクタヒドロピリド [1, 2-a] ピラジーン-2-イルチエノ [2, 3-c] ピリジンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.12 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.32~4.24 (m, 1H), 4.16~4.09 (m, 1H), 3.26 (dt, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 12.3 Hz, 1H), 2.95~2.82 (m, 3H), 2.49 (dt, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 12.0 Hz, 1H), 2.20~2.09 (m, 2H), 1.86~1.78 (m, 1H), 1.74~1.60 (m, 3H), 1.40~1.31 (m, 2H)

Mass, m/e: 273 (M^+), 110 (base)

20 製造例 121



製造例 102 と同様にして、4-オクタヒドロピリド [1, 2-a] ピラジーン-2-イルチエノ [3, 2-c] ピリジンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 4.01~3.94 (m, 1H), 3.87~3.81 (m, 1H), 3.26 (dt, $J=2.7\text{ Hz}$, 12.3 Hz, 1H), 2.95~2.83 (m, 3H),
 5 2.52 (dt, $J=3.0\text{ Hz}$, 11.6 Hz, 1H), 2.24~2.10 (m, 2H), 1.87~1.75 (m, 1H), 1.73~1.56 (m, 3H), 1.42~1.29 (m, 2H)
 Mass, m/e: 273 (M^+), 110 (base)

10 製造例: 錠剤:

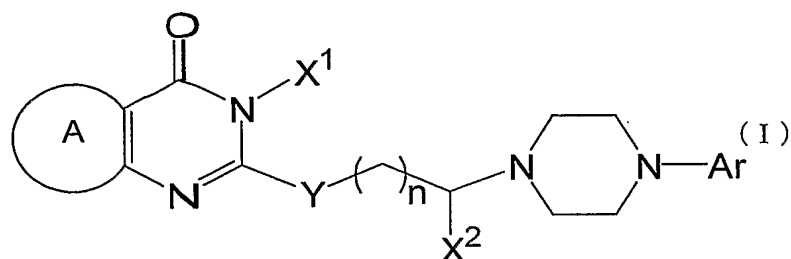
	mg/錠
活性成分	5.0
でん粉	10.0
乳糖	73.0
15 カルボキシメチルセルロースカルシウム	10.0
タルク	1.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0
	100.0

20 活性成分を $70\text{ }\mu\text{m}$ 以下の粒度に粉碎し、それにでん粉、乳糖及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを加えてよく混合する。10%のでん粉のりを上記混合粉体に加えて攪拌混合し、顆粒を製造する。乾燥後粒径を $1000\text{ }\mu\text{m}$ 前後に整粒し、これにタルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠する。

請求の範囲

1. 下記式 (I)

5



式中、

A環は炭素環式基又は複素環式基を表し、

10

X¹は水素原子、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキリデンアミノ基、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換もしくは未置換のフェニル基を表し、

X²は水素原子又は低級アルキル基を表し、

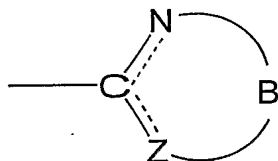
Yは直接結合又はイオウ原子もしくは窒素原子を表し、

15

nは0又は1～4の整数を表し、

Arは未置換であるか又はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基及びフェニル基から選ばれる置換基で置換された下記式

20



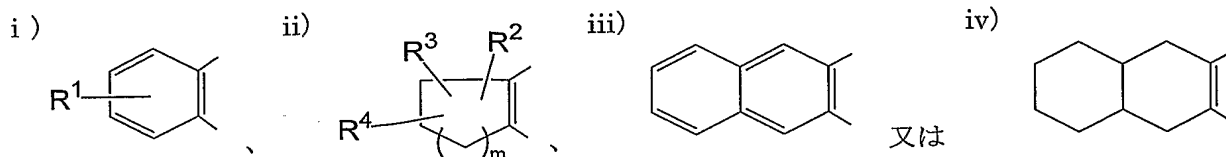
の基を表し、

ここで、Zは炭素原子、酸素原子又はイオウ原子を表し、Bは上記式の基の残りの部分と一緒に縮合環を形成していてもよい単環式又は多環式の含窒素複素環式基を完成するのに必要な残員を表し、点線はそこに結合が存在していてもよいことを表す、

25

で示されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

2. A環が下記式 i) ～ iv)



式中、

5 R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル基、アミノ基、ヒドラジノ基又はニトロ基を表し、

R²、R³及びR⁴はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル基又はヒドロキシ基を表すか、或いはR²、R³及びR⁴の

10 うちの2つは一緒になってオキシ基又は低級アルキレンジオキシ基を表し、

mは1～3の整数を表す、

の炭素環式基を表す請求の範囲第1項に記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

15 3. A環が式ii)の炭素環式基を表す請求の範囲第2項に記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

4. mが2である請求の範囲第3項に記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

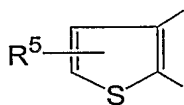
20

5. R²、R³及びR⁴がともに水素原子を表す請求の範囲第4項に記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

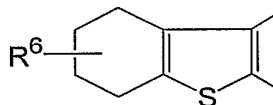
6. A環が下記式v)～xv)

25

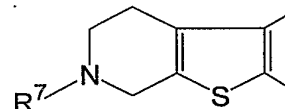
v)



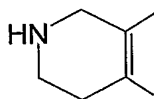
vi)



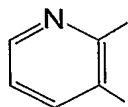
vii)



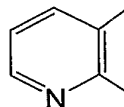
viii)



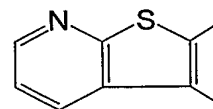
ix)



x)

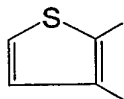


xi)

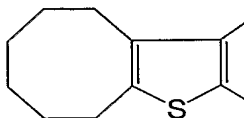


5

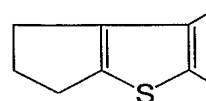
xii)



xiii)

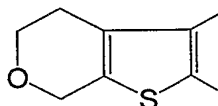


xiv)



又は

xv)



10

式中、

R^5 は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基又は低級アルコキシカルボニル基を

15

表し、

R^6 は水素原子又は低級アルキル基を表し、

R^7 は水素原子、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基
又はフェニル低級アルコキシカルボニル基を表す、

の複素環式基を表す請求の範囲第 1 項に記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容
されうる塩。

20

7. X^1 が水素原子、アミノ基又は低級アルキル基を表す請求の範囲第 1 ～ 6 項のいずれ
かに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

25

8. X^1 がアミノ基又は低級アルキル基を表す請求の範囲第 7 項に記載のピリミジン誘導
体又はその製薬学的に許容されうる塩。

9. X^2 が水素原子を表す請求の範囲第 1 ～ 8 項のいずれかに記載のピリミジン誘導体又
はその製薬学的に許容されうる塩。

10. Yが直接結合又はイオウ原子を表す請求の範囲第1～9項のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

5 11. nが2又は3を表す請求の範囲第1～10項のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

12. Arが未置換であるか又はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基もしくはフェニル基から選ばれる置換基で置換されたキノリル基を表す請求
10 の範囲第1～11項のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩。

13. 以下の化合物：

3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-
15 -イル) プロピルチオ]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[3-(4-ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン、
20

3-アミノ-5-メチル-4-オキソ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル、

3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-3H-11-チア-1, 3-ジアザシクロオクタ[a]インデン-4-オン、
25

3-アミノ-7-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2,

3-d] ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ベンゾ[4, 5]チエノ[2,

3-d] ピリミジン-4-オン、

5 3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-9-チア-1, 3, 7-トリアザフルオレン-4-オン

5, 6-ジメチル-2-[3-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3H-チエノ[2, 3-d] ピリミジン-4-オン、

10 2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3H-チエノ[3, 2-d] ピリミジン-4-オン、

6-プロピル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) プロピルチオ]-3H-ピリミジン-4-オン、

15 2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-9-チア-1, 3, 7-トリアザフルオレン-4-オン、

5, 6-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-3H-チエノ[2, 3-d] ピリミジン-4-オン、

20 2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-9-チア-1, 3, 7-トリアザフルオレン-4-オン、

3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、

25 3-アミノ-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル) ブチル]-3H-チエノ[3, 2-d] ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-6-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)

ブチル] - 3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-2-[4-[4-(5-メトキシキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル] - 3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] -

5 3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-5-クロロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-5-ヒドラジノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 3H-キナゾリン-4-オン、

10 3-アミノ-5, 6-ジメチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 3H-チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-8-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] -

15 3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-シクロヘプタ[d]ピリミジン-4-オン、

3-アミノ-6-フルオロ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

20 3-アミノ-6-エチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-6-ヒドロキシ-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ] - 5,

25 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

2-[3-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]プロピルアミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ] - 3H-ピリミジン-4-オン、

2-[3-(4-ピロロ[1, 2-a]キノキサリン-4-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ]-3H-キナゾリン-4-オン、

3-アミノ-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルアミノ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

5 3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-エチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

10 3-メチル-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-エチル-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

3-ベンジル-2-[4-[4-(4-メチルキノリン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、

15 3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、

3-エチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、

20 6-クロロ-3-メチル-2-[4-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン、

3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-キナゾリン-4-オン、及び

3-メチル-2-[3-(4-キノリン-2-イルピペラジン-1-イル)プロピルチオ]-3H-キナゾリン-4-オン

25 よりなる群から選ばれるピリミジン誘導体又はそれらの製薬学的に許容されうる塩。

1 4. 請求の範囲第1～13項のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩を含むことを特徴とする、セロトニン受容体サブタイプ1A (5-HT_{1A}) に対する作動作用を併有するセロトニン受容体サブタイプ3 (5-HT₃) 拮抗剤。

15. 請求の範囲第1～13項のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩及び製薬学的に許容されうる担体を含む医薬組成物。

- 5 16. 請求の範囲第1～13項のいずれかに記載のピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩を含むことを特徴とする、過敏性腸症候群(IBS)、機能性胃腸症(FD)、不安、腹圧性尿失禁、切迫性尿失禁、うつ病、前立腺癌、統合失調症、頻尿、精神分裂病、過活動性膀胱症候群、精神病、下部尿路症、老人性痴呆症、前立腺肥大症に伴う排尿障害、アルツハイマー病、間質性膀胱炎、嗜癖／禁断症状、慢性前立腺炎、認知障害、急性脳卒
- 10 中から生じる虚血、ハンチントン病、一過性脳虚血発作、パーキンソン病、頭部もしくは脊髄の外傷、筋萎縮性側索硬化症、胎仔低酸素症、AIDS痴呆症、非潰瘍性消化不良、網膜疾患などの慢性神経変性疾患、逆流性食道炎、アルコール又はコカインに対する嗜癖、刺激反応性腸症候群、錐体外路障害、無呼吸もしくは無呼吸症、パニック症候群、震戦、短期記憶障害、悪心もしくは嘔吐、アルコール中毒症、癲癇、ニコチン依存症、睡眠障害、
- 15 薬物嗜癖、疼痛、摂食障害、性的機能不全、外傷性ストレス症、肥満、幼少期自閉症、せき、神経の圧迫による症候群、筋膜症候群、ニューロパシー、テンドミオシス(tendomyosis)、疼痛性ジストロフィー、テンディノシス(tendinosis)、興奮症状(agitation)、挿入テンドパシー(tendopathy)、攻撃性(hostility)、滑液包疾患、強迫性障害、関節周囲症(periarthropathy)、
- 20 知能促進(cognition enhancement)、筋内の過負荷症候群、月経前緊張症候群、自律神経失調症、本態性高血圧症、心身症、痙攣、消化性潰瘍、躁病、胃炎、片頭痛、半月損傷、慢性多発性関節炎、関節症外傷、傍腫瘍性症状、局所離断性骨軟骨炎、腫瘍誘導性炎症性疾患、骨壊死、白濁性滲出、関節軟骨腫症、膠原病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、感染後関節炎、成人呼吸困難症候群(ARDS)、血清反応陰性脊
- 25 髓関節炎、気管支炎、脈管炎、じん肺、サルコイドーシス関節症、喉頭痙攣、肺脈管炎、肺肉芽腫、外因性アレルギー性肺炎、慢性疲労症候群、接触性アレルギー又は緑内障の処置剤。

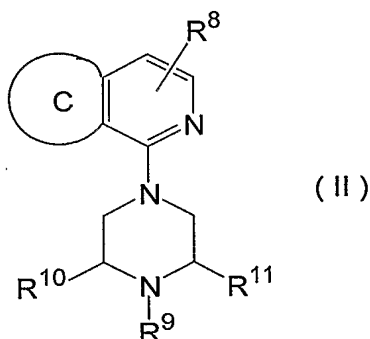
17. 過敏性腸症候群(IBS)を治療する必要性を有するヒト又はその他の哺乳類に対

して、5-HT_{1A}に対する作動作用を併有する5-HT₃拮抗剤を投与するか、又は5-HT_{1A}作動剤及び5-HT₃拮抗剤を同時に、順次にもしくは間隔をおいて投与することからなる、生体内で5-HT_{1A}作動作用及び5-HT₃拮抗作用を同時に協働させることを特徴とする過敏性腸症候群（IBS）の治療方法。

5

18. 5-HT_{1A}に対する作動作用を併有する5-HT₃拮抗剤が請求の範囲第1項に記載のピリジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩である請求の範囲第17項に記載の方法。

10 19. 5-HT_{1A}に対する作動作用を併有する5-HT₃拮抗剤が下記式（II）



15

式中、

C環は未置換のベンゼン環又はピリジン、フラン及びチオフェンから選ばれる未置換の複素環式基；ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、フェニル低級アルコキシ基（この基のフェニル部分は未置換であるか又はハロゲン原子で置換されていてもよい）、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基及びアミノスルホニルオキシ基から選ばれる置換基で置換されたベンゼン環；又はハロゲン原子もしくは低級アルキル基で置換されたピリジン、フラン及びチオフェンから選ばれる複素環式基を表し、

25

R⁸は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を表し、

R⁹は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基（この基のフェニル部分は未置換であるか又はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい）、アミノ低級アルキル基（この基のアミノ部分は未

置換であるか又は低級アルキル基でモノーもしくはジ置換されているかもしくは環状イミド基を形成していてもよい) 又はフェニルシクロアルキル基 (この基のフェニル部分は未置換であるか又はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい) を表し、そして

- 5 R^{10} は水素原子又は低級アルキル基を表すか、或いは
 R^9 及び R^{10} は一緒になってピロリジン環又はピペリジン環 (このピロリジン環及びピペリジン環は未置換であるか又はヒドロキシル基、低級アルコキシ基及びフェニル低級アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい) の残員を形成していてもよく、

- 10 R^{11} は水素原子又は低級アルキル基を表す、
 で示されるピペラジニルピリジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩である請求の範囲第 17 項に記載の方法。

20. 5-HT_{1A} に対する 作動作用を併有する 5-HT₃ 拮抗剤が、以下の化合物:

- 15 7-クロロ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル) イソキノリン、
 7-((8a S)-オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル) チエノ[2, 3-c]ピリジン、
 7-((8a S)-オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル) フロ[2, 3-c]ピリジン、
 20 2-メチル-4-((8a S)-オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル) チエノ[3, 2-c]ピリジン、
 7-メトキシ-1-((8a R)-オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル) イソキノリン、及び
 2-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) チエノ[3, 2-c]ピリジン
 25 よりなる群から選ばれるピペラジニルピリジン誘導体又はその製薬学的に許容されうる塩である請求の範囲第 19 項に記載の方法。

21. 5-HT_{1A} 作動剤が タンドスピロン (tandospirone) であり、5-HT₃ 拮抗剤が アロセトロン (aloseptron)、グラニセトロン (granisetron)

on)、アザセトロン (a z a s e t r o n)、トロピセトロン (t r o p i s e t r o n)、
ラモセトロン (r a m o s e t r o n)、オンダンセトロン (o n d a n s e t r o n)、
レリセトロン (l e r i s e t r o n)、シランセトロン (c i l a n s e t r o n)、イ
タセトロン (i t a s e t r o n)、インディセトロン (i n d i s e t r o n)、ドラセ
5 トロン (d o l a s e t r o n) 及び (R) -ザコプリド ((R) -z a c o p r i d e)
から選ばれる化合物である請求の範囲第17項に記載の方法。

22. 5-HT_{1A}作動剤及び5-HT₃拮抗剤を含んでなる過敏性腸症候群の治療のため
の薬剤の組み合わせ。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003691

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D401/12, A61K31/496, 31/4985, 31/517, 31/519, 31/5395,
45/00, 45/06, A61P1/00, 1/04, 3/04, 7/00, 9/10, 9/12, 11/00,
11/14, 13/00, 13/02, 13/08, 15/00, 17/02, 19/00, 19/02, 21/00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D401/12, A61K31/496, 31/4985, 31/517, 31/519, 31/5395,
45/00, 45/06, A61P1/00, 1/04, 3/04, 7/00, 9/10, 9/12, 11/00,
11/14, 13/00, 13/02, 13/08, 15/00, 17/02, 19/00, 19/02, 21/00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), CA (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN),
REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 02/48117 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 20 June, 2002 (20.06.02), Claim 1; compound Nos. (7), (8), (11) & EP 1355888 A1 & JP 2004-515544 A	1-5, 7-16 6
X	MERINO Ishidro, Synthesis and anti-HIV-1 activities of new pyrimido[5,4-b]indoles, I1 Farmaco, 1999, Vol.54, No.4, pages 255 to 264, table 1	1, 7, 9-10, 15
Y	WO 02/30406 A2 (DINAN, T., G.), 18 April, 2002 (18.04.02), Full text & JP 2004-510814 A & EP 1408937 A2	22



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 May, 2005 (16.05.05)

Date of mailing of the international search report

31 May, 2005 (31.05.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003691

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-518495 A (Glaxo Group Ltd.), 16 October, 2001 (16.10.01), Full text & WO 99/17755 A2 & EP 1021174 A2	22
Y	ABE Michikazu, Reduction of wrap restraint stress-induced defecation by MKC-242, a novel benzodioxan derivative, via 5-HT _{1A} -receptor agonist action in rats, Jpn.J.Pharmacol., 1998, Vol.77, pages 211 to 217	22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003691

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 25/00, 25/06, 25/14, 25/16, 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30, 25/32, 25/34, 27/02, 27/06, 29/00, 35/00, 37/02, 43/00, C07D401/14, 413/14, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 491/147, 495/04, 495/14, 498/04, 498/14, 519/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 25/00, 25/06, 25/14, 25/16, 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30, 25/32, 25/34, 27/02, 27/06, 29/00, 35/00, 37/02, 43/00, C07D401/14, 413/14, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 491/147, 495/04, 495/14, 498/04, 498/14, 519/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Therefore, it is apparent that the inventions of claims 1-16 and 22 do not satisfy the requirement of unity of invention.

<Subject of search>

Claim 22 relates to a therapeutic agent for irritable bowel syndrome, comprising as an active ingredient a compound defined by the desired properties "5-HT_{1A} agonist" and "5-HT₃ antagonist". Although claim 22 covers all compounds with the above properties, only some of the claimed compounds are disclosed within the meaning of PCT Article 5. Thus, it appears that the support by the disclosure in the description within the meaning of PCT Article 6 is lacking.

Further, with respect to the "5-HT_{1A} agonist" and "5-HT₃ antagonist", the scope of compounds with such properties cannot be specified even if technical common knowledge at the filing of this application is taken into account. Therefore, claim 22 also fails to satisfy the requirement of clarity prescribed in PCT Article 6.

Therefore, search with respect to claim 22 has been conducted only on the relationship between 5-HT_{1A} agonist and 5-HT₃ antagonist and irritable bowel syndrome and on the therapeutic agent for irritable bowel syndrome comprising a combination of 5-HT_{1A} agonist and 5-HT₃ antagonist that has been particularly described in the description.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003691

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17-21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 17 to 21 are relevant to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Although claims 1-16 claim an invention relating to a pyrimidine derivative of the formula (I) having 5-HT₃ antagonistic activity together with 5-HT_{1A} agonistic activity and an invention relating to a 5-HT₃ antagonist simultaneously exhibiting 5-HT_{1A} agonistic activity which comprises the derivative and a relevant pharmaceutical composition and treating agent, claim 22 claims an invention relating to combination preparations comprising a combination of two types of drugs, namely, 5-HT_{1A} agonist and 5-HT₃ antagonist.

As it cannot be stated that a special technical feature is shared thereby, it does not appear that the group of inventions are linked with each other so as to form a single general inventive concept. (continued to extra sheet)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D401/12, A61K31/496, 31/4985, 31/517, 31/519, 31/5395, 45/00, 45/06, A61P1/00, 1/04, 3/04, 7/00, 9/10, 9/12, 11/00, 11/14, 13/00, 13/02, 13/08, 15/00, 17/02, 19/00, 19/02, 21/00, 25/00, 25/06, 25/14, 25/16, 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30, 25/32, 25/34, 27/02, 27/06, 29/00, 35/00, 37/02, 43/00, C07D401/14, 413/14, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 491/147, 495/04, 495/14, 498/04, 498/14, 519/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D401/12, A61K31/496, 31/4985, 31/517, 31/519, 31/5395, 45/00, 45/06, A61P1/00, 1/04, 3/04, 7/00, 9/10, 9/12, 11/00, 11/14, 13/00, 13/02, 13/08, 15/00, 17/02, 19/00, 19/02, 21/00, 25/00, 25/06, 25/14, 25/16, 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, 25/28, 25/30, 25/32, 25/34, 27/02, 27/06, 29/00, 35/00, 37/02, 43/00, C07D401/14, 413/14, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 491/147, 495/04, 495/14, 498/04, 498/14, 519/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 5 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS (STN), CA (STN), C Aplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 02/48117 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2002.06.20, 請求項1, 化合物 No. (7), (8), (11) & EP 1355888 A1 & JP 2004-515544 A	1-5, 7-16 6
X	MERINO Isidro, Synthesis and anti-HIV-1 activities of new pyrimido[5,4-b]indoles, Il Farmaco, 1999, Vol.54, No.4, Pages 255-264, Table 1	1, 7, 9-10, 15
Y	WO 02/30406 A2 (DINAN, T., G.)	22

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 6 . 0 5 . 2 0 0 5

国際調査報告の発送日

31.5.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳予子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

3 2 2 9

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー *	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	2002.04.18, 全文 & JP 2004-510814 A & EP 1408937 A2 JP 2001-518495 A (グラクソ グループ リミテッド) 2001.10.16, 全文 & WO 99/17755 A2 & EP 1021174 A2	22
Y	ABE Michikazu, Reduction of wrap restraint stress-induced defecation by MKC-242, a novel benzodioxan derivative, via 5-HT _{1A} -receptor agonist action in rats, Jpn. J. Pharmacol., 1998, Vol.77, Pages 211-217	22

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17-21 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 17-21 は、人の身体の手術又は治療による処置及び診断方法に該当するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1-16 に係る発明は、5-HT_{1A} 作動作用を併有する 5-HT₃ 拮抗作用を有する、式 (I) で示されるピリミジン誘導体の発明、及び、該誘導体を含む 5-HT_{1A} 作動作用を併有する 5-HT₃ 拮抗剤、医薬組成物及び処置剤の発明であるが、請求の範囲 22 に係る発明は、5-HT_{1A} 作動剤及び 5-HT₃ 拮抗剤の 2 種の薬剤を組み合わせた、組み合わせ製剤の発明である。

してみると、両者は、特別な技術的特徴を共有するものとはいえないから、これらの一群の発明は単一の一般的発明概念を形成するように関連しているとは認められない。

よって、請求の範囲 1-16, 22 に係る発明は、発明の単一性の要件を満たしていないことが明らかである。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

＜調査の対象について＞

請求の範囲22は、「5-HT_{1A}作動剤」及び「5-HT₃拮抗剤」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする過敏性腸症候群の治療剤に関するものである。そして、請求の範囲22は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、「5-HT_{1A}作動剤」及び「5-HT₃拮抗剤」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲22は、PCT第6条における明確性の要件も欠いている。

よって、請求の範囲22における調査は、5-HT_{1A}作動剤及び5-HT₃拮抗剤と過敏性腸症候群との関係について、及び、明細書に具体的に記載されている、5-HT_{1A}作動剤及び5-HT₃拮抗剤を組み合わせた過敏性腸症候群の治療剤について行った。